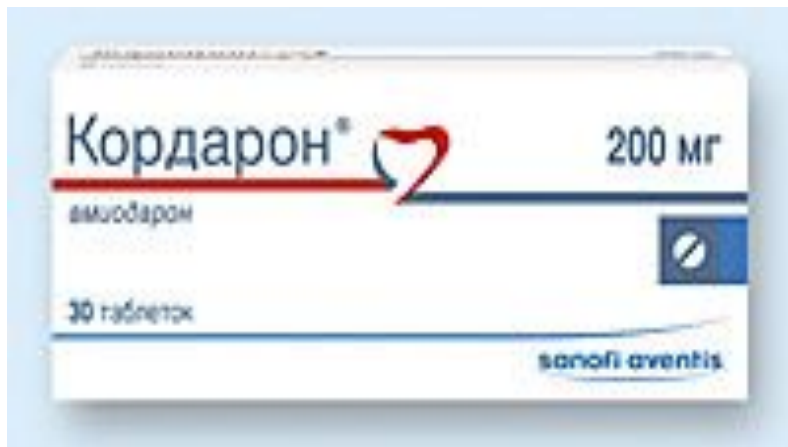


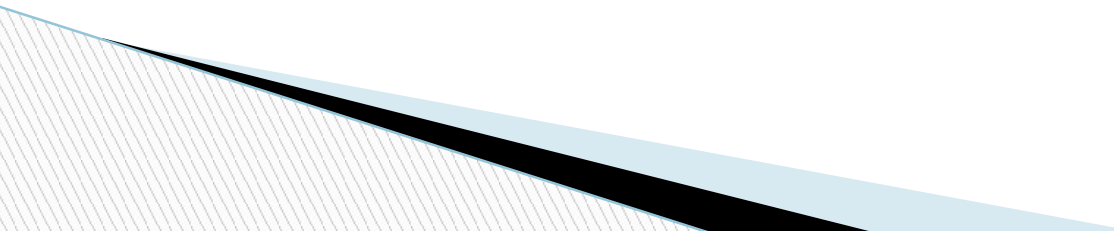


Кордарон

*Универсальный антиаритмический
препарат*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Форма выпуска

- Торговое название. Кордарон.
 - Международное непатентованное название. Амиодарон.
 - Лекарственная форма. Таблетки 200 мг; раствор для внутривенных инъекций 150 мг/3 мл.
- 

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

- *Антиаритмическое средство III класса.*
- Амиодарон (Кордарон) — йодированное жирорастворимое производное бензофурана. По химической структуре он схож с тироксином, но не имеет его свойств.

Фармакодинамика.

Антиаритмические свойства:

- - Удлиняет 3-ю фазу потенциала действия кардиомиоцитов, в основном за счёт блокирования калиевых токов (III класс по классификации Vaughan Williams);
- - Уменьшает автоматизм синусового узла, снижая частоту сердечных сокращений;
- - Блокада α - и β -адренергических рецепторов сердца неконкурентного типа;
- - Замедляет скорость проведения возбуждения в синоатриальной зоне, предсердиях и атриовентрикулярном соединении, что более выражено при частом ритме сердца;
- - Не влияет на внутрижелудочковую проводимость;
- - Увеличивает рефрактерные периоды миокарда предсердий, желудочков и атриовентрикулярных соединений, одновременно уменьшая возбудимость миокарда предсердий и желудочков;
- - Замедляет скорость проведения возбуждения в дополнительных предсердно-желудочковых соединениях и удлиняет их рефрактерные периоды.

Фармакодинамика.

Антиишемические свойства.

- - Умеренно снижает периферическое сопротивление и частоту сердечного ритма, что ведёт к снижению потребления миокардом кислорода;
- - Вызывает блокаду α - и β -адренорецепторов сердца неконкурентного типа;
- - Увеличивает коронарный кровоток путём прямого воздействия на гладкую мускулатуру коронарных артерий;
- - Поддерживает сердечный выброс путём снижения давления в аорте и периферического сопротивления.

Другие эффекты:

- - Уменьшает сократимость миокарда в основном после внутривенного введения за счёт β -блокирующего действия;
- - Влияет на обмен тиреоидных гормонов, ингибирует превращение трийодтиронина в тетрайодтиронин (блокада тироксин – 5 – дейодиназы) и блокирует захват этих гормонов кардиоцитами и гепатоцитами, что приводит к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард.
- Лекарственный препарат определяется в крови на протяжении 9 месяцев после прекращения его приёма.

Фармакокинетика

- При в/в введении максимальная активность достигается через 15 мин и длится до 4 ч.
- После приема внутрь амиодарон всасывается медленно, фармакокинетика отличается значительными индивидуальными колебаниями.
- Амиодарон имеет весьма большой и изменчивый объем распределения в связи с обширным накоплением в различных тканях (жировая ткань, интенсивно перфузируемые органы, такие как печень, легкие и селезенка).
- Биодоступность при приеме внутрь колеблется в пределах 30–80% (в среднем около 50%). После однократного приема максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–7 ч.
- Терапевтический эффект обычно наблюдается через 1 нед после начала терапии (от нескольких дней до 2 нед).
- Амиодарон обладает длительным периодом полувыведения (20–100 дней). В первые дни лечения препарат накапливается почти во всех тканях, особенно — в жировой. Элиминация начинается через несколько дней и устойчивая концентрация в плазме крови достигается в течение одного или нескольких месяцев.

Фармакокинетика

- С учетом особенностей фармакокинетики для получения терапевтического эффекта требуется применение начальной насыщающей дозы в целях достижения накопления препарата в тканях.
- В 200 мг амиодарона содержится 75 мг йода, 6 мг из них высвобождается в виде свободного йода.
- Амиодарон в основном выводится с желчью и калом. Экскреция с мочой незначительная, что позволяет назначать препарат в обычных дозах больным с почечной недостаточностью.
- После отмены препарата выведение его из организма продолжается в течение нескольких месяцев; следует принимать во внимание, что после отмены препарата его действие продолжается от 10 дней до 1 мес.

Показания к применению

Для приема внутрь

Профилактика рецидивов:

- — угрожающих жизни желудочковых аритмий и фибрилляции желудочков сердца (лечение следует начинать в стационаре при тщательном кардиомониторировании);
 - — наджелудочковых пароксизмальных тахикардий, в т.ч. документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у больных с органическими заболеваниями сердца;
 - документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у больных без органических заболеваний сердца, когда антиаритмические препараты других классов не эффективны или имеются противопоказания к их применению;
 - документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у больных с синдромом WPW;
 - — мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) и трепетания предсердий.
-
- Профилактика внезапной аритмической смерти у пациентов из группы высокого риска:
 - — пациенты после недавно перенесенного инфаркта миокарда, имеющие более 10 желудочковых экстрасистол в 1 ч, клинические проявления хронической сердечной недостаточности и сниженную фракцию выброса левого желудочка (<40%).
-
- Кордарон® можно применять при лечении аритмий у пациентов с ИБС и/или нарушениями функции левого желудочка.

Показания к применению

для в/в введения

- — купирование приступов желудочковой пароксизмальной тахикардии;
- — купирование приступов наджелудочковой пароксизмальной тахикардии с высокой частотой сокращений желудочков (особенно на фоне синдрома WPW);
- — купирование пароксизмальной и устойчивой формы мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) и трепетания предсердий;
- — кардиореанимация при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к кардиоверсии.

Противопоказания

- - Гиперчувствительность к йоду и (или) амиодарону;
- - Синдром слабости синусового узла (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада), за исключением случаев коррекции искусственным водителем ритма (опасность "остановки" синусового узла);
- - Атриовентрикулярная блокада (II—III степеней), нарушения внутрижелудочковой проводимости (двух- и трёхпучковые блокады) в отсутствии искусственного водителя ритма (кардиостимулятора); в этих случаях внутривенно амиодарон может быть использован в специализированных отделениях под прикрытием искусственного водителя ритма (кардиостимулятора);
- - Острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок, коллапс), выраженная артериальная гипотензия;
- - Сочетание с лекарственными препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт" (torsade de pointes);
- - Дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз);
- - Беременность;
- - Лактация;
- - Внутривенная инъекция противопоказана в случаях тяжёлых нарушений функций лёгких (интерстициальные болезни лёгких), кардиомиопатии или сердечной недостаточности (возможно ухудшение состояния);
- - Детский возраст (до 18 лет) (эффективность и безопасность не установлены);
- - С осторожностью применять при хронической сердечной недостаточности, печёночной недостаточности, бронхиальной астме, в пожилом возрасте (высокий риск развития выраженной брадикардии).

Способ применения и дозы

- **Таблетки.** В стационаре начальная доза, разделённая на несколько приёмов, составляет от 600—800 мг до (max) 1200 мг в сутки до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течение 5—8 дней).
- Амбулаторно начальная доза, разделённая на несколько приёмов, составляет от 600 мг до 800 мг в сутки до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течение 10—14 дней).
- Поддерживающая доза 3 мг/кг массы тела в день и может находиться в пределах от 100 мг/сутки до 400 мг/сутки при однократном приёме. Следует применять минимально эффективную дозу в соответствии с индивидуальным терапевтическим результатом.
- Так как кордарон имеет очень большой период полувыведения, его можно применять каждый второй день (200 мг можно давать каждый второй день, а 100 мг рекомендуется принимать ежедневно); также можно делать перерыв (2 дня в неделю).

Способ применения и дозы

- **Раствор для инъекций.** При внутривенном введении первоначальная доза кордарона составляет 5—7 мг/кг массы тела в 250 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) в течение 30—60 минут. Терапевтический эффект кордарона проявляется в течение первых минут введения и исчезает постепенно, что требует коррекции скорости его введения в соответствии с результатами лечения.
- Постоянная, либо прерывистая (2—3 раза в день) внутривенная инфузия кордарона в 5% растворе декстрозы (глюкозы) в течение нескольких дней в дозе 1200 мг в сутки до достижения суммарной дозы 10 г. После внутривенного введения нагрузочной дозы вместо продолжения внутривенной инфузии возможен приём кордарона внутрь в таблетках в дозе 600—800 мг до 1200 мг в сутки до достижения суммарной дозы 10 г. С первого дня внутривенного введения кордарона целесообразно начинать постепенный переход на пероральный приём лекарственного препарата.
- Для проведения внутривенной инъекции доза 5 мг/кг вводится в любом случае в течение как минимум 3 минут. Не набирать в один шприц с другими лекарственными препаратами.

Побочные эффекты

- Тяжелым осложнением, встречающимся, по разным данным, от 0,002 до 4—5% случаев, является **повреждение легких** в форме ***глубокого интерстициального пневмонита***. Существует предположение об иммунологических механизмах этого синдрома, вследствие токсического воздействия кордарона на интерстиций.
- **Его клинические признаки:** одышка при физической нагрузке, сухой кашель, похудание, ослабленное дыхание и влажные хрипы, лейкоцитоз без эозинофилии, увеличение СОЭ; на рентгенограммах — двусторонняя интерстициальная и альвеолярная инфильтрация.
- Рассасывание легочных инфильтратов обычно происходит медленно после отмены кордарона. Часть больных вынуждены прибегать к глюкокортикоидным гормонам (до 40 мг в день), ускоряющим восстановление легочной ткани. Описывались смертельные исходы как следствие прогрессирующего поражения легких.
- Отказ от кордарона сопровождался быстрым исчезновением патологических изменений в легких. Все же целесообразно каждые 3—4 мес проводить рентгенологическое исследование легких у больных, непрерывно принимающих кордарон более 6 мес — 1 года

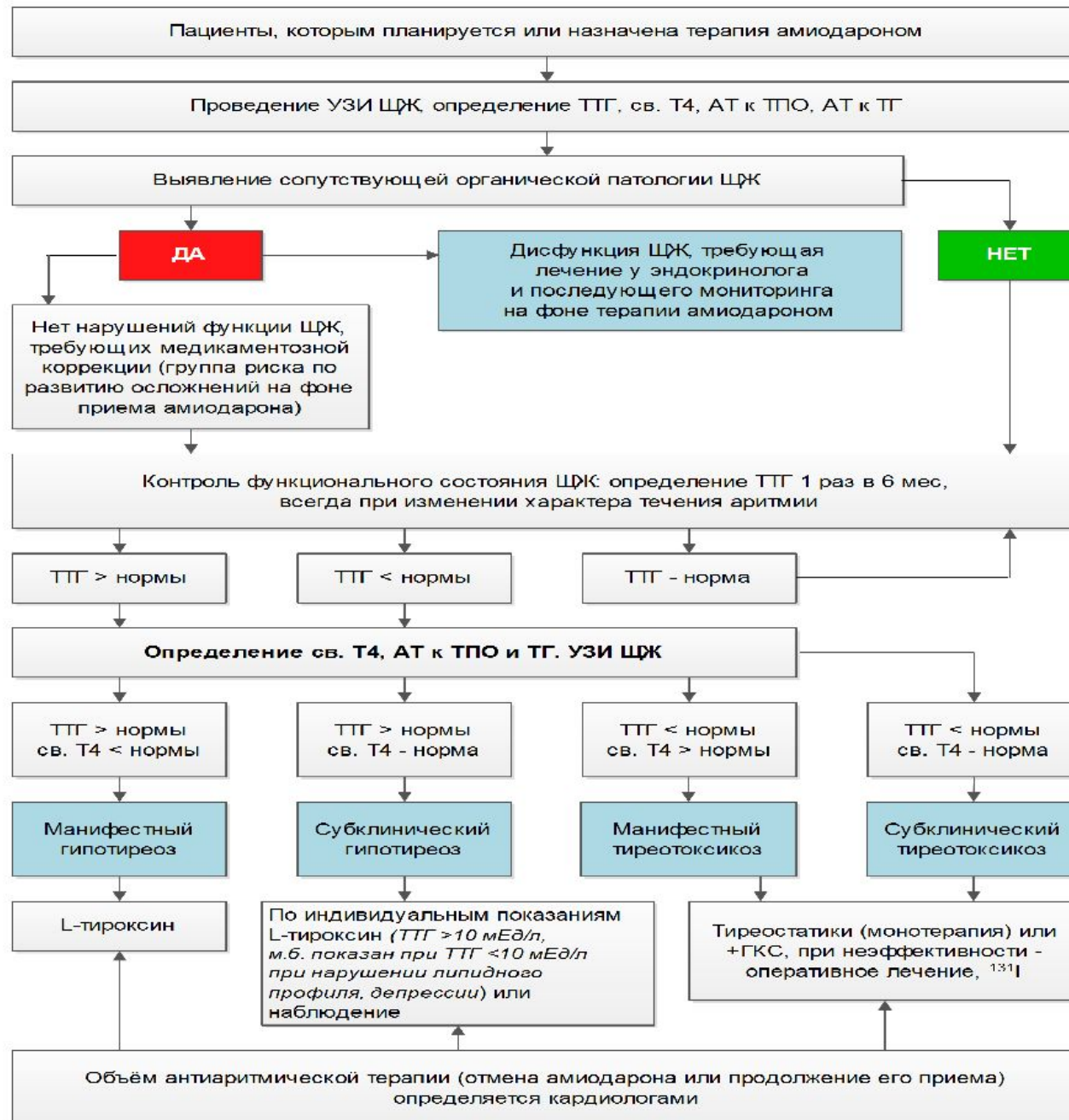
Побочные эффекты

- Со стороны эндокринной системы: часто - **гипотиреоз** (увеличение массы тела, зябкость, апатия, сниженная активность, сонливость, чрезмерная по сравнению с ожидаемым действием амиодарона брадикардией). Диагноз подтверждается выявлением повышенного уровня ТТГ сыворотки; нормализация функции щитовидной железы обычно наблюдается в течение 1-3 месяцев после прекращения лечения; в ситуациях, связанных с опасностью для жизни, лечение амиодароном может быть продолжено, с одновременным дополнительным назначением L-тироксина под контролем уровня ТТГ в сыворотки крови).
- Также часто возникает **гипертиреоз**, появление которого возможно во время лечения и после него (были описаны случаи гипертиреоза, развившегося через несколько месяцев после отмены амиодарона). Гипертиреоз протекает более скрытно с небольшим количеством симптомов: незначительная необъяснимая потеря массы тела, уменьшение антиаритмической и/или антиангинальной эффективности; психические расстройства у пациентов пожилого возраста или даже явления тиреотоксикоза.
- кордаронового тиреотоксикоза колеблется, по разным статистикам, от 1 до 5%, гипотиреоза — от 1 до 2%.

Побочные эффекты

- Установлено, что кордарон тормозит периферическое превращение тироксина в трийодтиронин, вследствие чего возрастает концентрация в плазме общего и свободного Т4. Одновременно происходит небольшое преходящее повышение уровня тиреостимулирующего гормона без изменения тиреосвязывающего глобулина.. После отмены кордарона уровень тироидных гормонов в плазме восстанавливается медленно: еще через 6 нед концентрации Т4 и Т3 не возвращаются к исходным величинам. К развитию гипотиреоза более склонны люди старше 70 лет. У больных отмечается выраженная синусовая брадикардия на фоне снижения уровня в плазме Т4 и Т3 и резкого повышения концентрации в плазме тиреостимулирующего гормона.

МОНИТОРИНГ ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АМИОДАРОНОМ



Побочные эффекты

- **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** часто – умеренная дозозависимая брадикардия; иногда - нарушение проводимости (синоатриальная блокада, AV-блокада различных степеней), - аритмогенное действие (имеются сообщения о возникновении новых аритмий или усугублении существующих, в некоторых случаях - с последующей остановкой сердца; эти эффекты наблюдаются в основном в случаях применения Кордарона совместно с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QTc или при нарушениях электролитного баланса; в свете имеющихся данных невозможно определить, вызвано ли возникновение этих нарушений ритма Кордароном, или связано с тяжестью кардиальной патологии, или является следствием неэффективности лечения); очень редко - выраженная брадикардия или, в исключительных случаях, остановка синусового узла (преимущественно у пациентов с дисфункцией синусового узла и пациентов пожилого возраста); неизвестно - прогрессирование сердечной недостаточности (при длительном применении)

Побочные эффекты

- **Со стороны пищеварительной системы:** очень часто - тошнота, рвота, снижение аппетита, притупление или потеря вкусовых ощущений, ощущение тяжести в эпигастрии (возникают в основном в начале лечения, проходят после уменьшения дозы), изолированное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, обычно умеренное (превышение нормальных значений в 1.5-3 раза; снижается при уменьшении дозы или спонтанно); часто - острое поражение печени с повышением активности трансаминаз и/или желтухой, включая развитие печеночной недостаточности, иногда с летальным исходом; очень редко - хронические заболевания печени (псевдоалкогольный гепатит, цирроз) иногда фатальные. Даже при умеренном повышении активности трансаминаз в крови, наблюдающемся после лечения, продолжавшегося свыше 6 месяцев, следует подозревать хроническое поражение печени.

Побочные эффекты

- **Со стороны органов чувств:** очень часто - микроотложения в эпителии роговицы, состоящие из сложных липидов, включая липофусцин, они обычно ограничены областью зрачка и не требуют прекращения лечения и исчезают после отмены препарата, иногда они могут вызывать нарушения зрения в виде появления цветного ореола или нечеткости контуров при ярком освещении; очень редко - неврит зрительного нерва/зрительной нейропатии (связь с амиодароном к настоящему времени не установлена; однако, поскольку неврит зрительного нерва может приводить к слепоте, при появлении нечеткости зрения или снижения остроты зрения на фоне приема Кордарона рекомендуется провести полное офтальмологическое обследование, включая фундоскопию, и в случае выявления неврита зрительного нерва прекратить прием препарата).

Побочные эффекты

- **Дерматологические реакции:** очень часто - фотосенсибилизация; часто (в случае продолжительного применения препарата в высоких суточных дозах) - сероватая или голубоватая пигментация кожи (после прекращения лечения эта пигментация медленно исчезает); очень редко - эритема (в ходе лучевой терапии), кожная сыпь (обычно малоспецифичная), алопеция; в отдельных случаях - эксфолиативный дерматит (связь с приемом препарата не установлена).
- **Со стороны ЦНС:** часто - тремор или другие экстрапирамидные симптомы, нарушения сна, кошмарные сновидения; редко - сенсомоторные, моторные и смешанные периферические невропатии и/или миопатия (обычно обратимы после отмены препарата); очень редко - мозжечковая атаксия, доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга), головная боль.
- **Со стороны системы кроветворения:** очень редко - тромбоцитопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия.
- **Прочие:** очень редко - васкулит, эпидидимит, несколько случаев импотенции (связь с препаратом не установлена).

□

Заключение

- Несмотря на многочисленные нежелательные эффекты со стороны Кордарона, он является препаратом выбора и значительно снижает смертность у трех категорий больных: перенесших инфаркт миокарда, с дисфункцией левого желудочка и реанимированных после остановки сердца, с высоким риском внезапной смерти. По данным мета-анализа 15 рандомизированных исследований (Sim I., et al, 1997), при длительной терапии Кордароном общая смертность снижается на 19% ($p < 0,01$), сердечная смертность – на 23% ($p < 0,001$) и внезапная смертность – на 30% ($p < 0,001$). По данным метаанализа АТМА (Amiodarone Trials meta-Analysis Investigators, 1997), у больных, перенесших ИМ или страдающих ХСН, длительная терапия амиодароном приводит к достоверному снижению как общей, так и аритмической/внезапной смертности. У больных, перенесших ИМ, а также у больных ХСН Кордарон снижает риск общей смертности в среднем на 13% ($p < 0.003$), а риск аритмической/внезапной смерти – на 29% ($p < 0.0001$), сердечно-сосудистой смертности – на 18% ($p < 0.004$).
- Попытки создания антиаритмического препарата, обладающего сходными эффектами с Кордароном, но не содержащим йода, к настоящему времени не увенчались успехом. Препарат дронедарон обладал меньшей антиаритмической активностью и продемонстрировал серьезные нежелательные явления (гепатотоксичность и увеличение сердечно-сосудистых событий).

**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ!**

