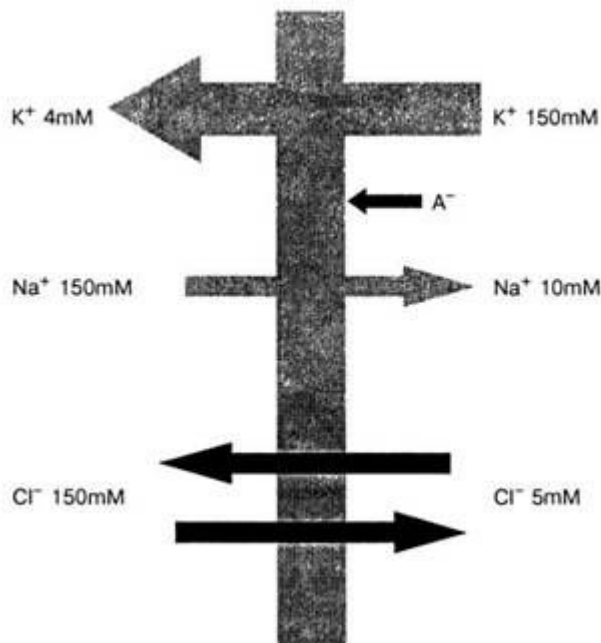


Принципы выбора,
методы оценки
эффективности и
безопасности
**антиаритмических
препаратов.**
Особенности
применения у
различных групп
пациентов.

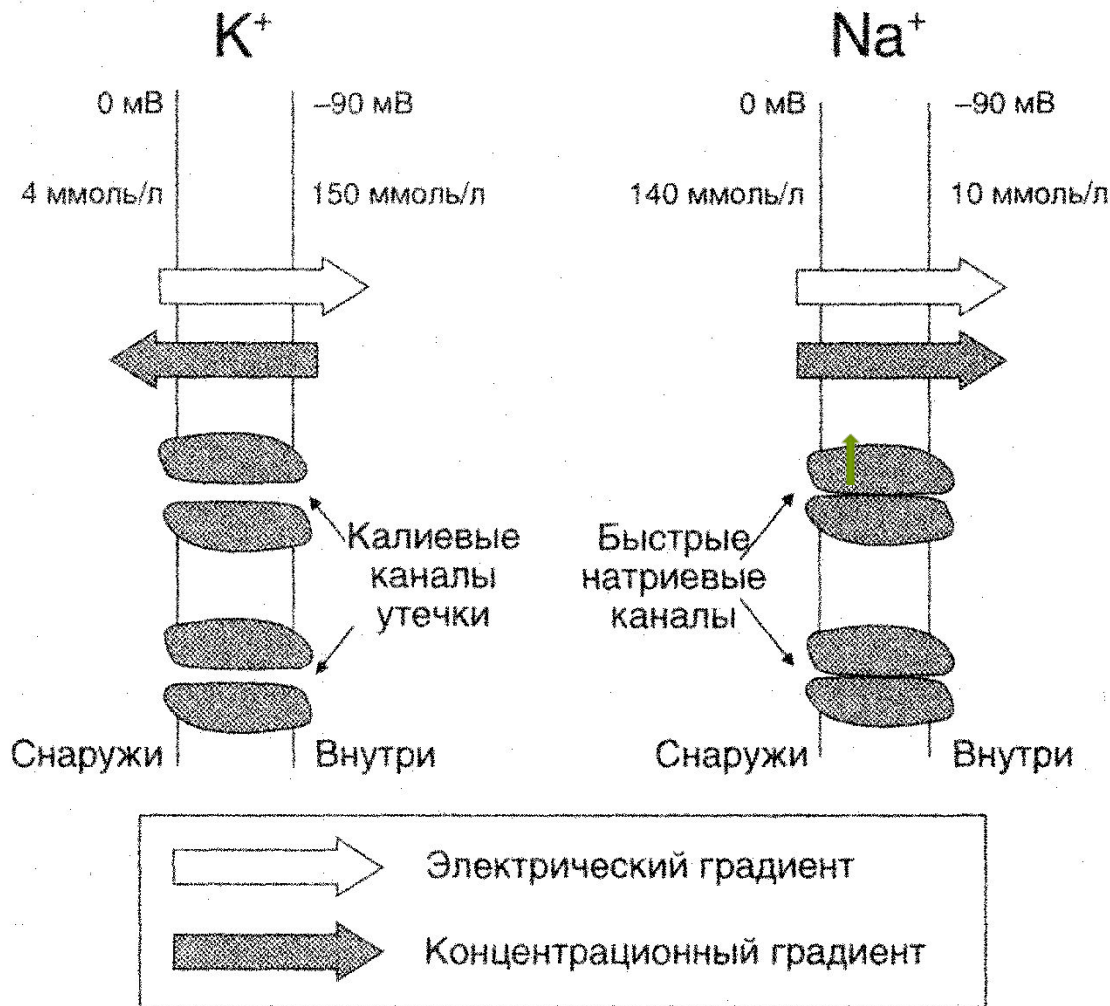


Электрофизиология сердца

- ПП в миокарде предсердий и желудочков около — 80 мВ, в системе Гиса -90 мВ, в СУ и АВ узле -60 мВ.



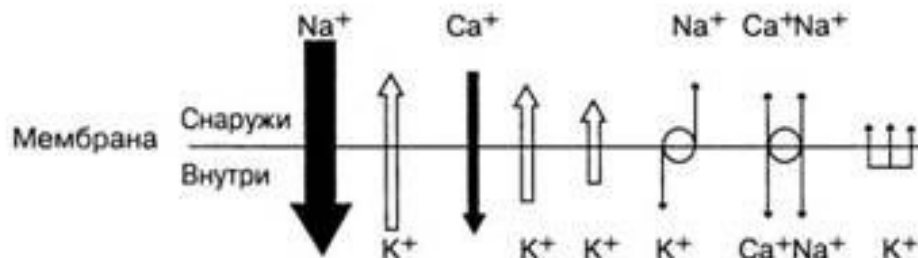
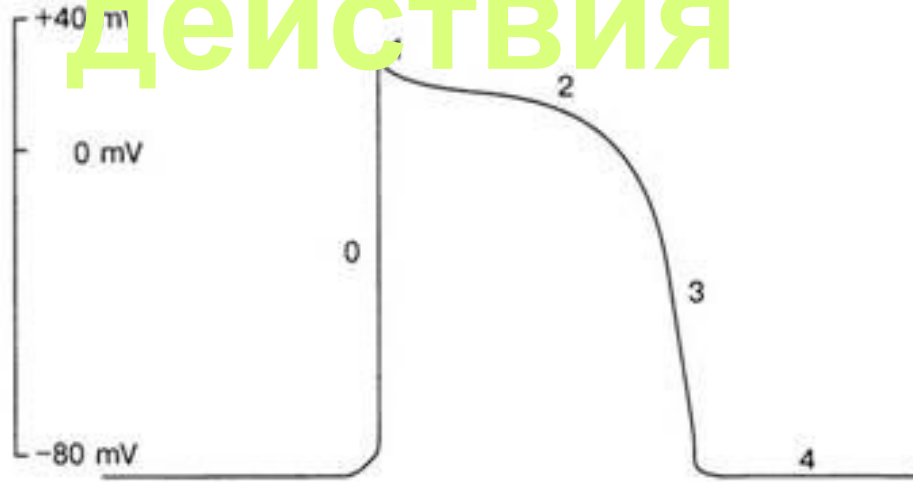
- Ионы проникают сквозь мембрану по каналам, способным различать вид переносчиков заряда.
- Относительная проницаемость каналов для различных видов ионов (селективность канала) отражается в равновесном потенциале.
- Равновесным потенциалом называется потенциал, при котором суммарный ток, проходящий через канал, равен нулю.



- Равновесный потенциал: электрический и концентрационный градиенты уравниваются.

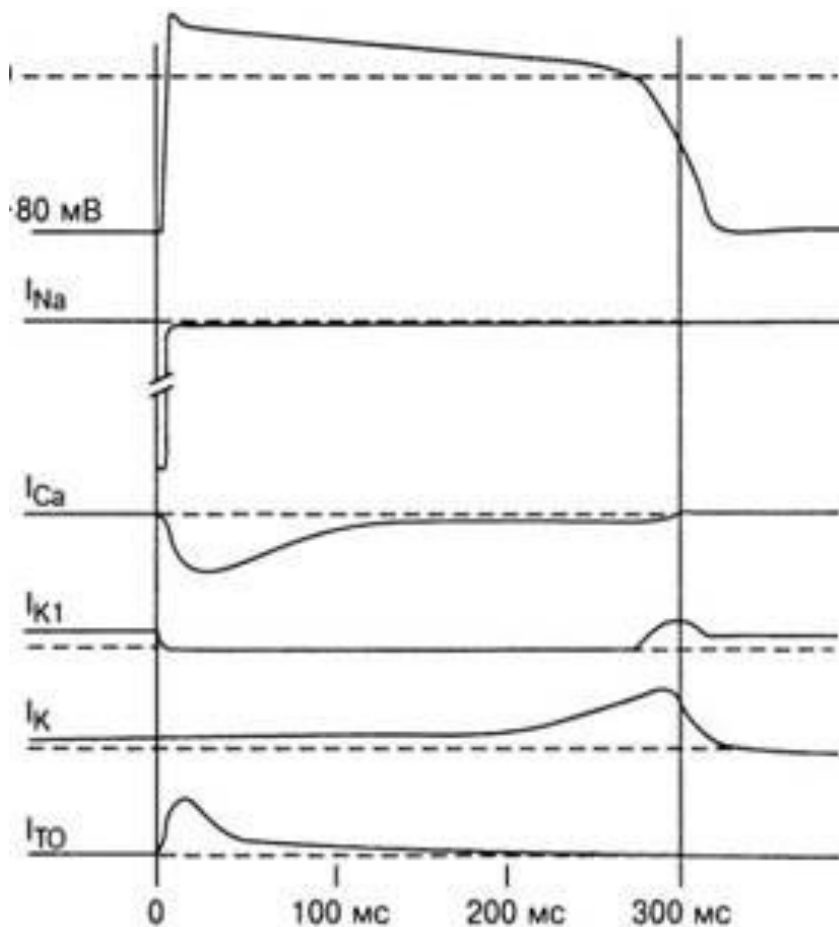
$$E_x = -61 \lg([x]_i / [x]_o)$$
- Концентрация K⁺ снаружи - 4 ммоль/л, внутри - 140 ммоль/л. $E_K = -94$ мВ. Если $[K]_o$, то E_K и K⁺ начнет выходить из клетки по градиенту концентрации.

Потенциал действия



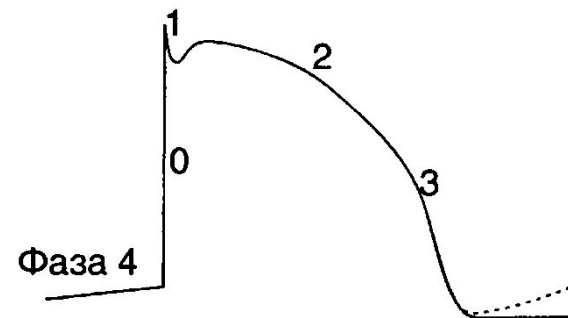
- Пороговая деполяризация мембраны кардиомиоцита активирует натриевые каналы. Na^+ начинает поступать в клетку, смещая мембранный потенциал. Это продолжается несколько миллисекунд, затем они инактивируются. Активация натриевых каналов приводит к активации некоторых других каналов.

- Каналы кратковременного выходящего тока в субэпикардальных кардиомиоцитах желудочков и в клетках системы Гиса-Пуркинье, пропускающие K^+ . Через эти каналы течёт выходящий реполяризирующий калиевый ток.
- Кальциевые каналы (фаза 2). При этом входящий деполярирующий кальциевый ток уравнивается выходящим реполяризирующим калиевым током задержанного выпрямления.
- В результате через несколько сотен миллисекунд после начала ПД происходит реполяризация.



I_{Na}	Входящий натриевый ток
I_{Ca}	Входящий кальциевый ток
I_{K1}	Ток калия через детектирующие калиевые каналы
I_K	Ток калия через медленные каналы
I_{TO}	Временный, направленный из клетки ток во время фазы частичной реполяризации

- Фаза «2»: ток K^+ наружу, вход Ca^{2+} (и в меньшей степени Na^+) по медленным каналам, в результате чего скорость деполяризации и реполяризации на время уравнивается и возникает плато ПД.
- По мере того как суммарный трансмембранный ток становится все более выходящим, мембранный потенциал все быстрее смещается в отрицательном направлении и начинается конечная фаза быстрой реполяризации ПД.
- В конце плато медленные каналы начинают закрываться, а проводимость для ионов K^+ резко возрастает — реполяризация ускоряется (фаза «3») и происходит возврат к исходному уровню ПП. После этого начинается диастола (фаза «4»).



Аритмии

- Нарушения автоматизма и проводимости.
- Снижение ЧСС в целом, только желудочков под действием лекарственных средств или органического поражения проводящей системы (установка кардиостимулятора).
- Увеличение ЧСС (антиаритмические препараты).

Электрофизиологические механизмы аритмий

- Нарушения формирования импульса
- Нарушения функции автоматизма: ускоренный нормальный автоматизм, патологический автоматизм.
- Триггерная активность: ранняя постдеполяризация, поздняя постдеполяризация.
- Нарушения проведения импульса
 - а) Re-entry: Re-entry в анатомически обусловленных структурах: re-entry с длинным возбудимым промежутком в структурах с Na-каналами,
 - re-entry с длинным возбудимым промежутком в структурах с Ca-каналами, re-entry с коротким возбудимым промежутком, Re-entry в функционально обусловленных структурах: re-entry без возбудимого промежутка («ведущий цикл», «спиральная волна»),
 - re-entry, обусловленное анизотропией миокарда.
 - б) Отражение.
 - Одновременное нарушение формирования и проведения импульса
 - - Парасистолия.

Ускоренный нормальный АВТОМАТИЗМ

- Укорочение «фазы» 4, деполяризации, за счет увеличения скорости спонтанной диастолической деполяризации, связанного с возрастанием направленного внутрь натриевого и кальциевого токов;
- Синусовая тахикардия, некоторые виды над- и желудочковых экстрасистол, ускоренный ритм АВ-соединения.

Патологический автоматизм

- Спонтанная диастолическая деполяризация в клетках рабочего миокарда предсердий, желудочков и системы Гиса-Пуркинье;
- Некоторые виды над- и желудочковых экстрасистол и тахикардий.

Триггерная активность

- Возникновение импульсов, появление которых обусловлено осцилляторными колебаниями потенциала мембраны, возникающими после фазы быстрой деполяризации (постдеполяризации). Некоторые из этих постдеполяризаций могут достигать порогового уровня и вызывать внеочередное возбуждение клетки (экстрасистолу), а если они носят закономерный характер в каждом цикле — возникновение приступа тахикардии.

- Осцилляции, возникающие в клеточной мембране во время фазы «2» или «3», называются ранними (РПД), а появляющиеся после завершения реполяризации — поздними постдеполяризациями (ППД)



- В основе: замедление процессов реполяризации клеточной мембраны и, как следствие, удлинение ПД, особенно в условиях брадикардии, гипокалиемии, гипوماгнемии.
- Основные молекулярные мишени — направленный из клетки калиевый ток и, в меньшей степени, направленные внутрь клетки натриевые и кальциевые токи.
- РПД: желудочковая тахикардия «пируэт», некоторые виды над- и желудочковой экстрасистолы.
- Причины РПД: действие ААП (хинидин, новокаинамид, кордарон, соталол).

- ППД возникает при различных причинах, приводящих к перегрузке миокардиоцитов ионами Ca^{2+} , и наличии избытка катехоламинов, влиянии сердечных гликозидов, тахикардии.
- Угнетение выхода ионов натрия из клетки (или ускорение их входа внутрь клетки) вызывает увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция (токсичные дозы сердечных гликозидов, блокируя Na/K насос, приводят к увеличению внутриклеточного содержания ионов натрия, а вслед за ними и ионов кальция).

Re-entry

- Повторный вход импульса возбуждения (возвратное возбуждение) в данную зону проводниковой системы и (или) сократительного миокарда.
- Блокада в одном направлении и замедленная скорость проведения в небольшом участке проводниковой системы и миокарда.
- Причины: гипоксия, повреждение миокарда, метаболитные/электролитные сдвиги, нарушенная вегетативная иннервация;

- Существование двух анатомически и функционально различных путей проведения импульса, имеющих общую начальную и конечную точки;
- Наличие непостоянной однонаправленной блокады проведения импульса в одном из двух путей проведения (или один из путей должен иметь более длинный рефрактерный период, чем другой);
- Соотношение длины пути и скорости проведения импульса должно быть такое, чтобы фронт возбуждения не достигал участков цепи, находящихся в рефрактерности (путь с длинным рефрактерным периодом должен обладать большой скоростью проведения, и наоборот).

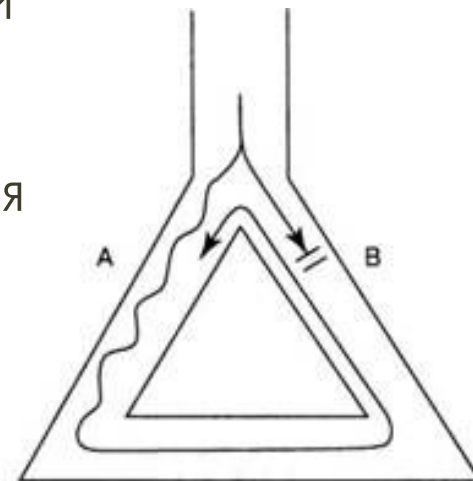


Рис. 11. Электрофизиологический механизм тахикардий,

Анатомически обусловленная цепь re-entry

- Имеется центральное препятствие, вокруг которого происходит циркуляция возбуждения, и оно препятствует самопроизвольному прекращению циркулирующего возбуждения.
- При наджелудочковой тахикардии (при синдроме WPW) — цепь re-entry состоит из предсердий, АВ -проводящей системы, желудочков и ДПП, соединяющих рабочий миокард предсердий и желудочков;
- некоторых видах ЖТ — цепь re-entry включает ножки пучка Гиса, имеющие общее соединение в виде пучка Гиса и общее дистальное соединение — миокард желудочков;
- трепетании предсердий — цепь re-entry представлена круговыми мышечными волокнами вокруг естественных препятствий (отверстие трехстворчатого клапана, полых и легочных вен).

re-entry в функциональных структурах

- re-entry по типу «ведущего цикла» (при ФП) — возбуждение чаще всего циркулирует вокруг центрального участка, находящегося в состоянии рефрактерности вследствие проникновения импульсов со стороны замкнутой цепи.

Анизотропное re-entry

- В основе лежит различная скорость распространения возбуждения вдоль и поперек миокардиоцита;
- Может иметь значение как при ФП, так и при возникновении желудочковых аритмий при инфаркте миокарда.

Аритмия	Механизм	Лечение ^а	Профилактика ^а
Одиочные предсердные, АВ-узловые и желудочковые экстрасистолы	Не известен	Не требуется	Не требуется
Мерцательная аритмия	Множество функциональных контуров повторного входа. Непрерывное поступление импульсов к АВ-узелу, в результате — неправильный, обычно частый желудочковый ритм	Снижение частоты желудочковых сокращений: средства с отрицательным дромотропным действием ^б . Восстановление синусового ритма: электрическая кардиоверсия	Снижение частоты желудочковых сокращений: средства с отрицательным дромотропным действием ^б . Поддержание синусового ритма: блокаторы калиевых каналов, блокаторы быстрых натриевых каналов с $\tau_{\text{восст}} > 1 \text{ с}$
Трепетание предсердий	Стабильный контур повторного входа в правом предсердии. Желудочковый ритм обычно неправильный и частый	Такое же, как при мерцательной аритмии	Такая же, как при мерцательной аритмии. Особенно важны средства с отрицательным дромотропным действием во избежание увеличения частоты желудочковых сокращений. В отдельных случаях — катетерная деструкция ^в
Предсердная тахикардия	Повышенный автоматизм, псевдоавтоматизм на фоне поздней последеполяризации, контур повторного входа возбуждения в предсердиях	Такое же, как при мерцательной аритмии	Такая же, как при мерцательной аритмии. Катетерная деструкция
АВ-узловая реципрокная тахикардия (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия)	Контур повторного входа возбуждения в пределах АВ-узла или поблизости от него	Аденозин Другие средства с отрицательным дромотропным действием. Реже: средства, повышающие парасимпатический тонус (сердечные гликозиды, эдрофоний, фенилэфрин)	Средства с отрицательным дромотропным действием Флекаинид Пропафенон Катетерная деструкция

Аритмия	Механизм	Лечение ^а	Профилактика ^а
Аритмии при синдроме WPW:			
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия с участием дополнительных пучков проведения	Анатомический контур повторного входа возбуждения (рис. 35.7)	Такое же, как при АВ-узловой реципрокной тахикардии	Блокаторы калиевых каналов Блокаторы быстрых натриевых каналов с $\tau_{\text{восст}} > 1$ с Катетерная деструкция
Мерцательная аритмия с проведением по дополнительным пучкам	Очень высокая частота желудочковых сокращений из-за проведения всех импульсов с предсердий на желудочки	<i>Электрическая кардиоверсия</i> <i>Прокаинамид</i>	Катетерная деструкция Блокаторы калиевых каналов Блокаторы быстрых натриевых каналов с $\tau_{\text{восст}} > 1$ с Средства с отрицательным дромотропным действием могут привести к ухудшению
Желудочковая тахикардия в отдаленном периоде после инфаркта миокарда	Контур повторного входа возбуждения вокруг рубца в миокарде	Лидокаин Амиодарон Прокаинамид Бретилия тозилат Электрическая кардиоверсия	<i>Имплантируемый дефибриллятор</i> ^г <i>Амиодарон</i> Блокаторы калиевых каналов Блокаторы быстрых натриевых каналов
Желудочковая тахикардия без органического поражения сердца	Поздняя последеполяризация в результате повышения симпатического тонуса	Аденозин ^д Верапамил ^д Бета-адреноблокаторы ^д Электрическая кардиоверсия	Верапамил Бета-адреноблокаторы
Фибрилляция желудочков	Множество контуров повторного входа возбуждения	<i>Электрическая дефибрилляция</i> Лидокаин Амиодарон Прокаинамид Бретилия тозилат	<i>Имплантируемый дефибриллятор</i> <i>Амиодарон</i> Блокаторы калиевых каналов Блокаторы быстрых натриевых каналов
Пируэтная тахикардия, на фоне врожденного удлинения интервала QT или приобретенная (часто лекарственная)	Триггерная активность на фоне ранней последеполяризации	Электрокардиостимуляция Сульфат магния Изопреналин	Бета-адреноблокаторы Электрокардиостимуляция

Примечания к таблице

- Методы выбора выделены курсивом
- **а:** для купирования приступа препараты вводятся в/в, для профилактики назначаются внутрь
- **б:** к средствам с отрицательным дромотропным эффектом относятся аденозин, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы и сердечные гликозиды
- **в:** при катетерной деструкции с помощью электрофизиологического исследования определяют структуры, ответственные за поддержание аритмии, и затем их разрушают, обычно с помощью радиочастотных импульсов через внутрисердечный катетер.
- **г:** имплантируемые дефибрилляторы – это устройства, распознающие желудочковые тахикардии и фибрилляцию желудочков и в зависимости от ситуации навязывающие ритм или проводящие дефибрилляцию.
- **д:** поскольку эти препараты могут быть опасны при реципрокных аритмиях, их применение при пароксизмах возможно только при точно установленном диагнозе.

Классификация

- I. Мембраностабилизирующие препараты (блокаторы быстрых натриевых каналов):
 - Ia – удлиняющие реполяризацию (хинидин, прокаинамид, аймалин);
 - Ib – укорачивающие реполяризацию (лидокаин, тримекаин, мексилетин);
 - Ic – практически не влияющие на реполяризацию (пропафенон, морацизин, этацизин, аллапинин).

- 
- II. **β-адреноблокаторы** (пропранолол, атенолол, метопролол, надолол);
 - III. **Средства, удлиняющие реполяризацию и действующие на калиевые каналы** (амиодарон, соталол, бретилия тозилат, нибентан);
 - IV. **Блокаторы медленных кальциевых каналов** (верапамил, дилтиазем).

Препараты, не вошедшие в классификацию, но обладающие антиаритмическим эффектом

- М-холиноблокаторы (атропин) при брадикардиях;
- Сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин) при тахикардиях;
- Электролиты (калий, магний);
- Трифосаденин, аденозин;
- Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл, хинаприл, лизиноприл) при желудочковых нарушениях ритма.

Класс I

	Мех-зм	Эффекты	Доп. эффекты
Ia	Селективное блокирование натриевых каналов	Умеренно удлинение ПД и рефрактерного периода	Антихолинергический эффект, β -адреноблокирующий эффект. Ваголитический эффект. Снижение возбудимости миокарда.
Ib		Укорачивание ПД или отсутствие влияния	
Ic		Замедление проведения и отсутствие влияния на рефрактерный период	Антихолинергический эффект, ваголитический эффект. Угнетение проводимости.

	Показания	Побочные эффекты	Противопоказания
Ia	Наджелудочковые и желудочковые аритмии различного генеза;	Диспептические расстройства, нейротоксические реакции, аллергические реакции, СКВ и агранулоцитоз (прокаинамид)	Сердечная недостаточность IIБ-III, кардиогенный шок, коллапс, АВ-блокада II степени, гликозидная интоксикация, печеночная недостаточность + нарушение внутрижелудочковой проводимости. С осторожностью: пароксизмальные тахикардии; синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта; острый инфаркт миокарда (Ia)
Ib	Желудочковые аритмии; гликозидная интоксикация – фенитоин.	Головокружение, головная боль, судорожный синдром	
Ic	Различные нарушения сердечного ритма (желудочковая экстрасистолия)	Аритмогенные реакции;	

Особенности фармакокинетики

- Лидокаин, прокаинамид, морацизин, этализин – низкая биодоступность (парентеральное введение);
- Хинидин, мексилетин, фенитоин – высокая биодоступность;
- Хинидин, пропафенон и фенитоин хорошо связываются с белками!
- Лидокаин – короткий период полувыведения, мексилетин – долгий.
- Пища замедляет всасывание хинидина.
- Выводятся, в основном, почками.
- При изменении pH мочи меняется скорость выведения хинидина (при pH ниже 6,0 средняя концентрация в суточной моче – 115,84мкг/мл, при pH выше – 7,5-13,8мкг/мл).

Взаимодействие



Избегать одновременного назначения антиаритмических препаратов, относящихся к одному классу.

- Применяется: **Ia+β-адреноблокаторы** (купирование и профилактика мерцания предсердий, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии); **Ib+β-адреноблокаторы**;
- Хинидин+амиодарон – **НЕТ!**
Мексилетин+Амиодарон – **ДА!**



AthleticPharma.com

Класс II

Механизм	Эффекты	Показания
Блокада β-адренорецепторов	Отрицательные батмо-/хроно-/дромо-/инотропное; угнетение автоматизма синусового узла; подавление эктопических очагов в предсердии, предсердно-желудочковом соединении, желудочках; снижение скорости проведения возбуждения; увеличение соотношения между длительностью рефрактерного периода и сердечного цикла. Антиангинальный, гипотензивный и антиаритмический эффекты.	Синусовая тахикардия любого генеза (кроме гликозидной интоксикации), пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, пароксизмальная мерцательная аритмия (+сердечные гликозиды), синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта; синдромы Роано-Уорда и Эрвела-Ланге-Нильсена)

Побочные эффекты

Утомляемость, бронхоспазм, импотенция, депрессия, усугубление сердечной недостаточности, ухудшение симптоматики при заболеваниях периферических сосудов.

Противопоказания

Выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада, синдром слабости синусового узла, выраженная сердечная недостаточность, заболевания с бронхоспазмом (ХОБЛ, бронхиальная астма).



Препарат	Способ применения, дозировка
Пропранолол	- В/в струйно медленно (в течение 1 минуты) в начальной дозе 0,001 г, затем через 2 минуты вводят ту же дозу повторно. При отсутствии эффекта повторяют до достижения максимальной дозы 0,01 г. - Внутрь 0,01-0,04 г в сутки. - Максимальная суточная доза при аритмиях – 0,24 г.
Надолол	0,04 г в сутки
Соталол	Начальная доза – 0,04-0,08 г 2-3 раза в сутки. Увеличивают до 0,16 г 2-3 раза в сутки
Оксспренолол	Внутрь с начальной дозы 0,02 г 3 раза в день. При необходимости дозу увеличивают до 0,08-0,12 г.
Пиндолол	- Внутрь 0,01-0,03 г в сутки в 2-3 приема. - В/в медленно в начальной дозе 0,0004 г (2 мл), в дальнейшем – по 1 мл (0,0002 г) с интервалами по 20 мин до максимальной дозы 0,0012 г (6 мл) в неотложных случаях.
Атенолол	Начальная доза – 0,05 г 1 раз в сутки, можно увеличивать до 0,1-0,15 г в сутки. Максимальная доза – 0,2 г в 2 приема.
Метопролол	- Внутрь 0,1 г в 2-3 приема. - В/в 0,002-0,005 г со скоростью 0,001 г в минуту. При отсутствии эффекта повторить через 5 мин.
Талинолол	- В/в медленно (2 мл в минуту) 0,01 г. При необходимости повторить через 10 мин. - Внутрь 0,15 г.
Ацебутолол	0,4-0,8 г в два приема.

Класс III

Препарат	Механизм	Эффекты
Амиодарон	Блокада быстрых натриевых каналов	Выраженное уменьшение амплитуды ПД; удлинение продолжительности ПД и рефрактерного периода предсердий и желудочков.
	Конкурентная блокада адренорецепторов;	Антиангинальный эффект
	Блокада тироксин-дейодиназы	Ингибирует превращение тетраiodтирониона в трийодтиронин; препятствует захвату их кардиомиоцитами и гепатоцитами.
Соталол	Блокада калиевых каналов	Увеличение продолжительности ПД с одновременным удлинением эффективного и абсолютного рефрактерных периодов – замедление АВ-проводимости.
	Неселективная блокада бета-адренорецепторов	Антиангинальное действие;
Бретилия тозилат	Уменьшает выделение норадреналина из пресинаптических нервных окончаний;	Антиадренергическое действие;
	Повышение порога возникновения фибрилляторной активности желудочков; удлинение продолжительности ПД и эффективного рефрактерного периода.	Удлинение ПД кардиомиоцитов (желудочки);

Особенности фармакокинетики

Амиодарон

Наиболее полный эффект – 2-3 недели; период полувыведения – 30-110 сут.; связывается с белками более, чем на 95%. Метаболизируется в печени. Выводится с желчью. Накапливается в жировой ткани.

Соталол

Не метаболизируется в печени. Не связывается с белками. Выводится почками.



Параметр	Амиодарон	Соталол
Биодоступность	40-45	90-100
Связь с белками	97-99	0
Объем распределения, л/кг	66	1,5-2,5
Активные метаболиты	Есть	Нет
Почечный клиренс	0	80-90
$T_{1/2}$	30 дней	15

Препарат	Показания	Дозировка	Побочные эффекты	Противопоказания
Амиодарон	Профилактика приступов пароксизмальной мерцательной аритмии; профилактика и лечение синдрома преждевременного возбуждения желудочков (с. Вольфа-Паркинсона-Уайта, Клерка-Леви-Кристеско); профилактика желудочковых тахикардий; лечение ИБС и СН.	600-800 мг/сут – 3-5 дней; 200-400 мг/сут (поддерживающая доза).5 дней в неделю или через день.	Окрашивание роговиц, гиперпигментация кожи, очаговый легочной фиброз; гипер/гипотиреоз.	ХСН IIБ-III степеней, кардиогенный шок, коллапс, АВ-блокады II-III степеней, гликозидная интоксикация, синдром слабости синусового узла; патология щитовидной железы.
Соталол	Наджелудочковые аритмии, сопутствующие ИБС и АГ. Желудочковые аритмии: фибрилляция, рефрактерные формы, тахикардии; AV реципрокные тахикардии при аномалиях проводящей системы сердца (синдром WPW, диссоциации AV узла); тахикардия при тиреотоксикозе.	В/в струйно по 1-1,5 мг/кг; внутри по 100-600 мг/сут.	Брадикардия, астения, одышка, утомляемость.	
Бретилия тозилат	Опасные для жизни желудочковые аритмии для премедикации перед фибрилляцией. Фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, желудочковая и наджелудочковая (в т. ч. при WPW-синдроме) тахикардия, трепетание и мерцание предсердий.	В/в струйно 5-10 мг/кг, капельно по 1-2 мг/мин; в/м по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов	Выраженное снижение АД.	Гипотензия, острые нарушения мозгового кровообращения, выраженная почечная недостаточность.

Лекарственное взаимодействие

- Амiodарон повышает концентрацию сердечных гликозидов.
- Соталол не конкурирует за связь с белками.
- При одновременном назначении с блокаторами кальциевых каналов или β -адреноблокаторами могут вызвать АВ-блокаду и угнетение сократимости.

Класс IV

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		Ia (пролонгирован ные формы)	Ib (новые химические соединения)	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин (таблетки ретард), Фелодипин (таблетки ретард)	Фелодипин Исрадипин Нимодипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем (таблетки ретард)	Клентиазем	-
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил (таблетки ретард)	Галлопамил	-
Дифенилпиперазины	Циннаризин	-	-	-

Класс IV



Механизм	Эффект
Торможение проникновения ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в кардиомиоциты и сосуды через медленные кальциевые каналы L-типа	Расширение коронарных артерий, периферических артерий и артериол.
	Отрицательный ино-/хроно-/дромотропный эффект
	Угнетение деполяризации, замедление проведения в AV-узле. Также могут угнетать фазу спонтанной диастолической деполяризации, подавляя тем самым автоматизм синоатриального узла.

Таким образом: антиангинальный/антиишемический, гипотензивный, кардиопротективный, нефропротективный, антиаритмический эффекты.

Фармакокинетика

- БКК – липофильные соединения, быстро всасываются.
- Биодоступность очень вариабельна.
- Связывание с белками очень высокое (70-98%).
- $T_{\max} = 1-2$ часа (I поколение), 3-12 часов (II-III поколение).
- БКК хорошо проникают в органы и ткани. Объем распределения = 5-6 л/кг.
- Полностью биотрансформируются в печени, метаболиты неактивны.
- Элиминация с желчью.

Показания

- Артериальная гипертензия
- Стенокардия напряжения
- Вазоспастическая стенокардия
Принцметала
- Наджелудочковая тахикардия,
тахикардия, экстрасистолия,
трепетание и мерцание предсердий
- Симптоматическая терапия болезни и
синдрома Рейно
- Комплексная терапия заболеваний ЦНС

Противопоказания

- Выраженная артериальная гипертензия
- Синдром слабости синусового узла
- Острый период инфаркта миокарда
- Кардиогенный шок
- АВ-блокада различной степени, выраженная брадикардия (верапамил, дилтиазем)
- Выраженная тахикардия, аортальный стеноз (нифедипин)
- Сердечная недостаточность

Побочные эффекты

- Головная боль
- Головокружение
- Артериальная гипотензия
- Отеки
- Диспептические явления
- Сонливость

Особенности применения

Беременность	Лактация	Нарушение функции печени и почек	Педиатрия	Гериатрия
Категория С (возможный риск неблагоприятного действия на плод)	Проникают в молоко, применять с осторожностью	Снижение дозы при заболеваниях печени. При нарушениях функции почек коррекция доз верапамила и дилтиазема вследствие кумуляции.	С осторожностью до 18-и лет. Возможны гемодинамические нарушения.	Применяют в низких дозах, так как метаболизм в печени снижен.

Взаимодействие с другими ЛС

- Нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики, трициклические антидепрессанты, фентанил и алкоголь усиливают гипотензивный эффект.
- При одновременном применении НПВС, сульфаниламидов, лидокаина, диазепама, непрямых антикоагулянтов – изменение связывания с белками – увеличение свободной фракции БКК – риск передозировки.
- Верапамил усиливает токсическое действие карбамазепина на ЦНС.
- Опасно вводить БКК с хинидином, прокаинамидом и сердечными гликозидами, т.к. возможно чрезмерное снижение АД.
- Сок грейпфрута увеличивает биодоступность.

Контроль терапии

- Мониторинг АД
- Мониторинг ЧСС
- Мониторинг ЭКГ
- Контроль наличия и степени сердечной недостаточности

Препарат	Показания	Дозы	Побочные эффекты	Противопоказания
Верапамил	Наджелудочковые нарушения ритма (экстрасистолия, мерцательная аритмия, пароксизмальная тахикардия)	В/в капельно 5-10 мг в растворе 0,9% NaCl Внутрь до 300 мг/сутки	Синоатриальная, АВ-блокада	Выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, тяжелая сердечная недостаточность.
Дилтиазем	Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	Внутрь, не разжевывая по 30 мг 3–4 раза в сутки; Лекарственные формы пролонгированного действия: по 90 мг 2–3 раза в сутки или по 120–180 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 ч, либо по 200–300 мг 1 раз в сутки.	Гипотензия, брадикардия, отеки, нарушение потенции, диспептические явления, потливость, аллергии.	

МНН	Количество активных метабо- литов	Терапевти- ческая концентра- ция в плаз- ме крови, мкг/мл	Биодос- туп- ность, %	$T_{1/2}$	Связы- вание с бел- ками, %	Выве- дение почками, %
Хинидин	3	2–5	70–90	4–6 ч	70–95	25
Прокаинамид	1	4–10	75–85	2–7 ч	15	40–60
Морацизин	14	—	38–50	0,7–4,1 ч	1–2	—
Этацизин	—	0,5–0,2	40	2,0–2,5 ч	—	—
Лидокаин	3	2–6	20–30	1–3 ч	50	5
Мексилетин	8	0,5–2,0	80–90	5–12 ч	50	10
Фенитоин	0	10–18	70–96	10–40 ч	85–95	5–10
Пропафенон	1	—	20–40	4–5 ч	90–95	20–40
Пропранолол	3	0,05–0,1	30–50	3–6 ч	93–99	Менее 90
Амиодарон	1	1–2,5	20–80	10–90 дней	90	—
Соталол	0	—	80–100	7–15	0	80–90
Верапамил	12	100–300 нг/мл	34	4–7	90	80

Резюме

Препараты		Показания
I	Ia	Фибрилляция предсердий и желудочков, пароксизмальные аритмии, желудочковые тахикардии;
	Ib	Желудочковые тахикардии, в т.ч. типа «пируэт»;
	Ic	Предсердная очаговая тахикардия, атриовентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий;
II		Синусовая тахикардия, синоатриальная тахикардия, предсердная тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы, суправентрикулярные и желудочковые тахикардии.
III	Амиодарон	Атриовентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии, фибрилляции;
	Соталол	Желудочковые тахикардии, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная тахикардия;
IV		Синусовая тахикардия, атриовентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая фибрилляция, суправентрикулярная тахикардия.

Список литературы

- «Оксфордский справочник по клинической фармакологии», Грехам-Смит
- «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», Гилман
- «Клиническая фармакология», Кукес В. Г.
- Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение, Мандел В.Дж.