

Семей мемлекеттік медицина университеті
Терапия бойынша интернатура

Клиникалық фармакология
Антиаритмиялық заттардың клинико-
фармокологиялық мінездемесі

Манасова А.С 603-терапия

2016-2017 оқу жылы

Антиаритмиялық препараттардың классификациясы (E.M. Vaughan Williams)

I класс

подкласс А - Хинидин

Прокаинамид
Дизопирамид

подкласс В - Лидокаин

Токаинид
Фенитоин
Мексилетин

подкласс С - Флекаинид

Энкаинид
Пропафенон

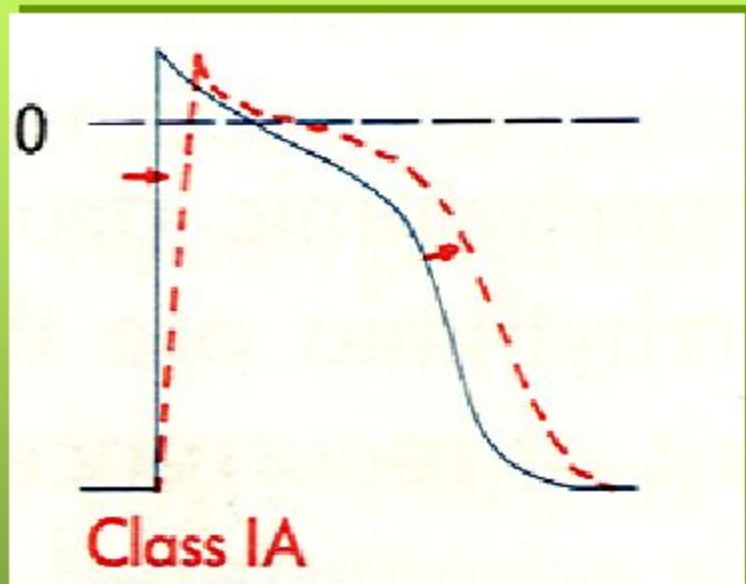
II класс - Пропранолол
и др.

III класс - Амиодарон
Соталол
Бретилий

IV класс - Верапамил
Дилтиазем



I A класс



- Хинидин
- Прокаинамид
- Дизопирамид
- Аймалин

Натрий , калий
каналдарының
блокадасы

ЭКГ: ↑ QRS
↑ QT

- Замедление проведения в тканях с быстрым ответом
- Удлинение рефрактерных периодов
- Замедление 4 фазы ПД
- Повышение порога деполяризации

IA класстағы дәрілік препараттардың фармакокинетикасы

Препарат	Пероральды қолданғандағы жоғары концентрациясы	Жартылай шығарылу уақыты	Элиминация жолдары
Хинидин	60-90 мин	6 ч (12ч)	Бүйрек
Прокаинамид	45-75 мин	3-4 ч	Бүйрек
N-ацетил-прокаинамид	-----	7-8 ч	Бүйрек
Дизопирамид	1-2 часа	5-7 ч	Бүйрек



Хинидин

Способ применения	Поддерживающая доза
<p data-bbox="517 719 1012 891">Внутривенно Внутримышечно</p> <p data-bbox="672 1005 861 1062">Per os</p>	<p data-bbox="1128 719 1615 862">Обычно не применяется</p> <p data-bbox="1174 962 1572 1019">800 - 1200 мг</p> <p data-bbox="1205 1090 1541 1148">В 3 приема</p>



Прокаинамид. Способы применения и дозировки.

Способ применения	Струйно	Капельно
	Внутривенно	100 мг каждые 5 мин (1000 мг за 1 час)
Внутримышечно	500-1000 мг каждые 4-8 часов	
Per os	Поддерживающая доза 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 A 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



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 видения (3-9%)
- затрудненное мочеиспускание (14%)
- ЦНС: головокружение, депрессия, бессонница
- Гастроинтестинальные симптомы



Лекарственное взаимодействие

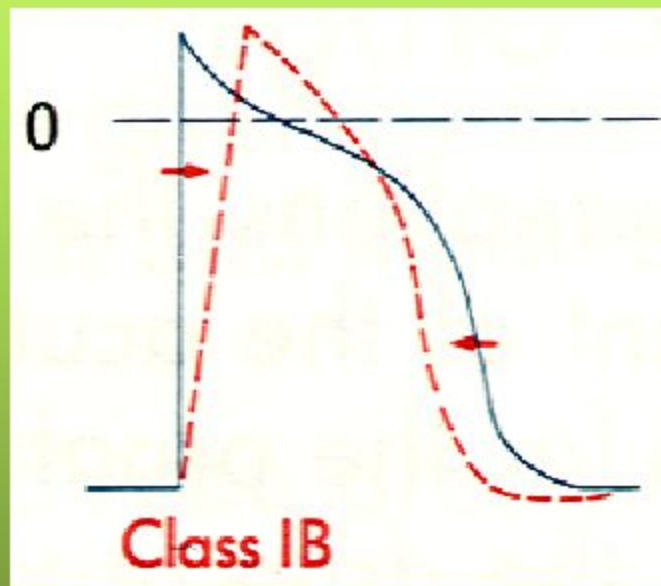
Хинидин

- 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

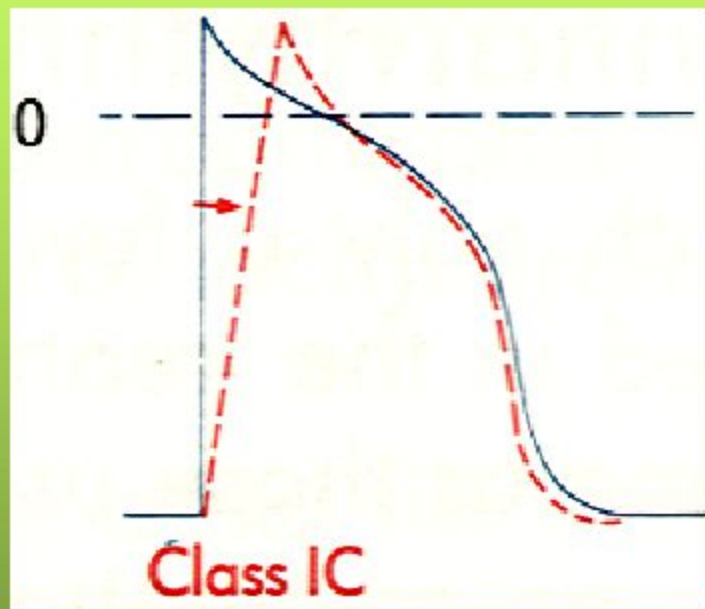
- Изониазид
- ПАСК
- Хлорпромазин
- Производные фенотиазина
- Эстрогены
- Непрямые антикоагулянты
- Барбитураты

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.



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

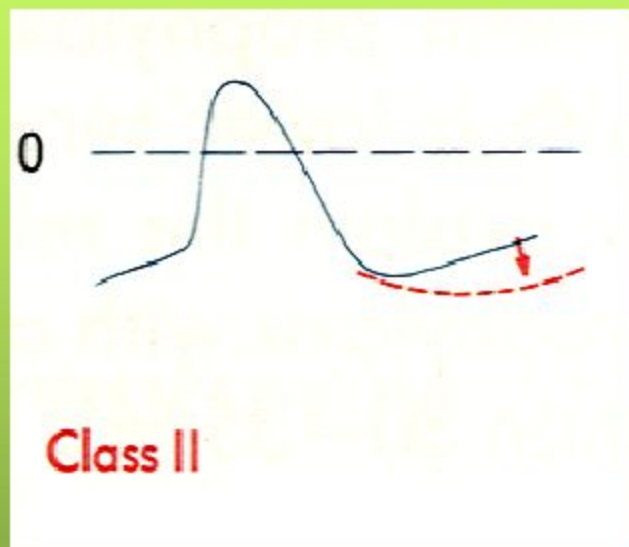
- Проаритмическое действие (3-15%)
- Нарушения проводимости

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,

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 удлиненного QT
- У постынфарктных больных с целью снижения риска фибрилляции желудочков и внезапной смерти



I класс. Побочные эффекты.

Кардиальные

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

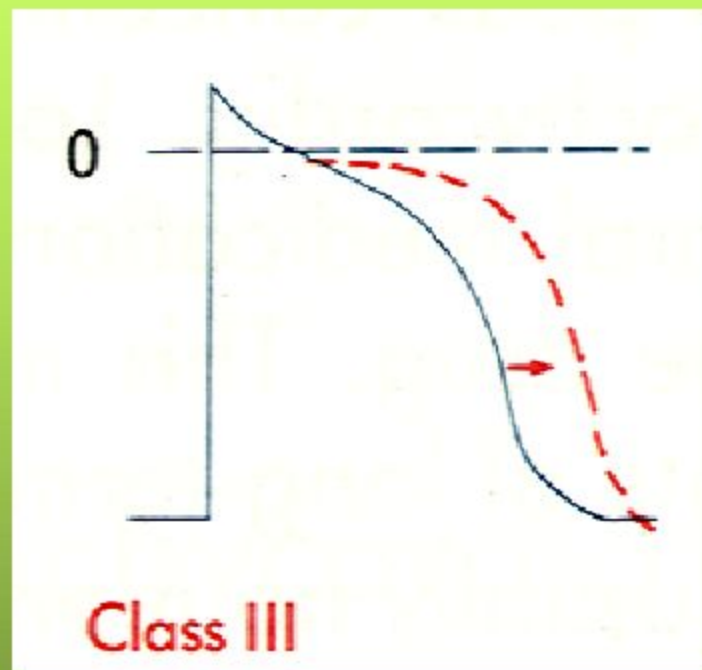
Внесердечные

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



III класс

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



Блокада выходящих токов K^+
(кроме ибутилида)
Обратная частотная зависимость.

ЭКГ: ↑ PR, QT
→ QRS

- Замедление реполяризации в тканях с быстрым и медленным ответом
- Увеличение продолжительности рефрактерных периодов
- Отсутствие влияния на скорость деполяризации в тканях с быстрым ответом



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.

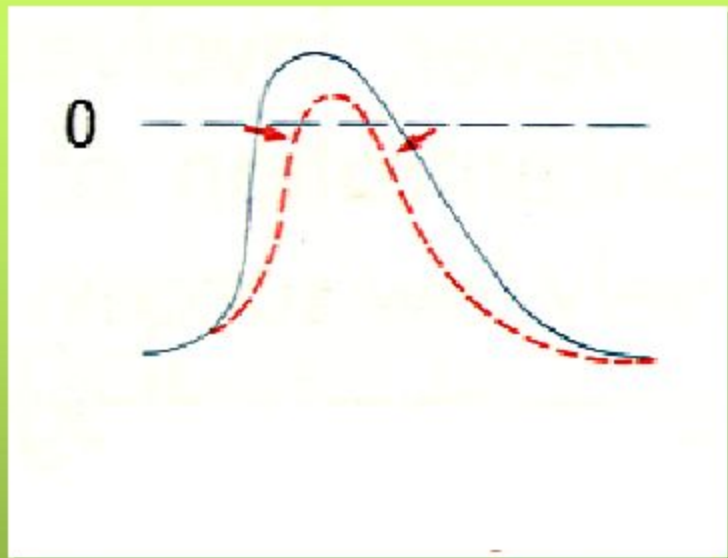
Амиодарон

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



- 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*

ЭКГ: ↑ PR, PP
→ QRS, QT



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



Другие антиаритмические ЛС

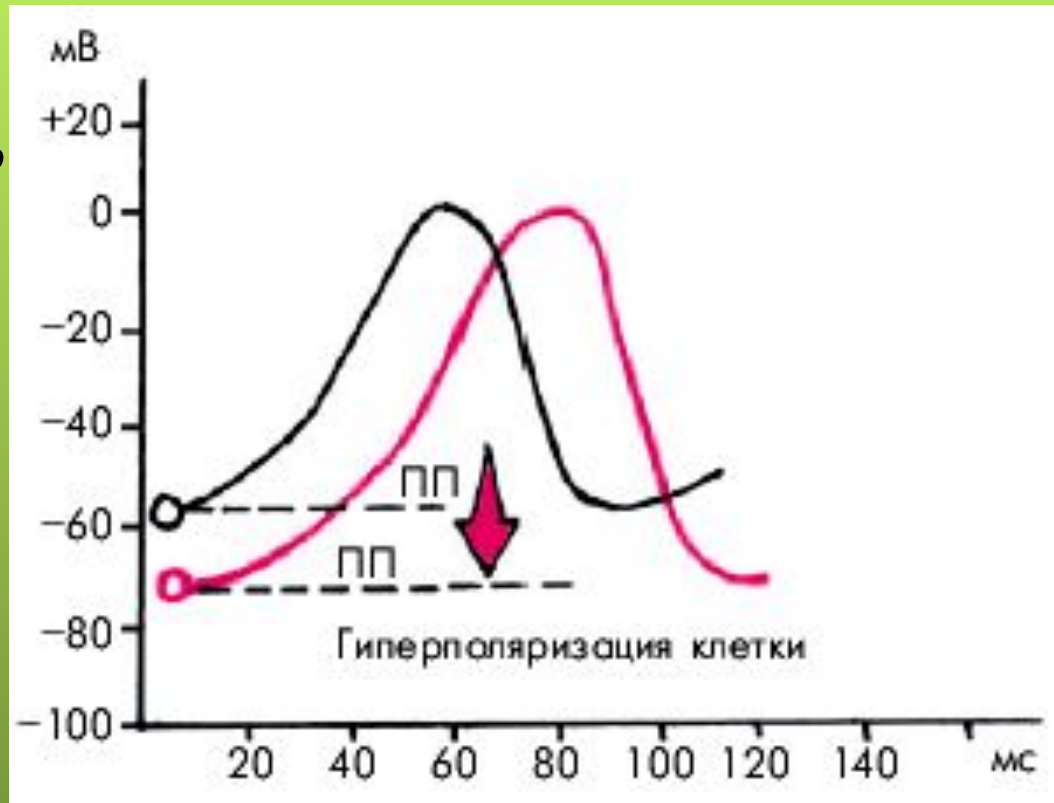
- **Сердечные гликозиды. Антиаритмическое действие сердечных гликозидов связано с основным механизмом их действия — блокадой K^+ - Na^+ -АТФ-азы, что сопровождается уменьшением потенциала покоя клеток миокарда и проводящей системы сердца, а также скорости начальной деполяризации сердечного волокна (фаз 0 ПД). Кроме того, имеет значение ваготропный эффект, который приводит к увеличению рефрактерности АВ-соединения.**



- **Недостаток калия может наблюдаться при повышенной скорости элиминации калия с мочой вследствие приёма диуретиков (петлевых и тиазидных), при диарее, рвоте. Дефицит калия в организме приводит к появлению слабости, усталости, с нарушением ритма сердца, с появлением экстрасисто**



- **Аденозин (АТФ)** угнетает проведение по АВ-соединению и автоматизм СА-узла, преимущественно за счет гиперполяризации клеточной мембраны (увеличение отрицательных значений трансмембранного потенциала покоя).





Препараты магния — магния сульфат, хлорид, аспартат, глюконат

Магний требуется для переноса, хранения и утилизации энергии, для синтеза белка и нуклеиновых кислот, связанных с утилизацией энергии организмом. Необходим для нормального функционирования натрий-калиевой АТФазы, для функционирования кальций-АТФазного и протонного насосов. Показан при желудочковых аритмиях, вызванных интоксикацией дигоксином, для профилактики желудочковых аритмий у больных с инфарктом миокарда, при фибрилляции желудочков. Противопоказан при синоаортальной АВ-блокаде.



Препараты калия — калия хлорид, панангин, аспаркам

Калий является основным внутриклеточным катионом в большинстве тканей. Ионы калия участвуют в передаче нервных импульсов, в сокращении сердечных, скелетных и гладких мышц, поддерживают нормальную функцию почек. Недостаток калия может наблюдаться при повышенной скорости элиминации калия с мочой вследствие приёма диуретиков (петлевых и тиазидных), при диарее, рвоте. Дефицит калия в организме приводит к появлению слабости, усталости, с нарушением ритма сердца, с появлением экстрасистолий.



Показаны внутрь при аритмии, обусловленной гипокалиемией, остром инфаркте миокарда в составе поляризующей смеси. Побочные эффекты – изъязвление и кровоточивость в области пищевода в верхнем и нижнем отделах ЖКТ, рвота, дискомфорт, диарея.



Атропин

Показан при синусовой брадикардии – чаще всего экстракардиального характера, а также вызываемой введением морфина больным с острым инфарктом миокарда.; при брадиаритмии в случаях АВ-блокады.



МЕТ-ЭНКЕФАЛИН

Важным аспектом нервной регуляции сердца является участие опиоидных пептидов в модуляции вегетативного контроля деятельности сердца, как на центральном, так и на периферическом уровнях. Кардиотропные эффекты энкефалинов реализуются через опиатные рецепторы, иммунореактивность к которым обнаружена не только в самом миокарде, но и в окончаниях экстракардиальных нервов.

Среди многочисленных эффектов опиоидных пептидов наиболее значимым является их вагоингибирующее действие, что может служить важным фактором в сдерживании предсердных тахикардий, появление которых тесно связано с уровнем активности блуждающего нерва.