

**КЛИНИКО-  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ  
Е  
ПОДХОДЫ  
К ВЫБОРУ И  
ПРИМЕНЕНИЮ  
АНТИАРИТМИЧЕСКИХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ**

646-группа  
Яхияева Т.

- *Основной механизм действия антиаритмических препаратов (ААП) определяется их способностью связываться с ионными каналами или рецепторами клеток миокарда, модулировать трансмембранный ионный транспорт и электрофизиологические процессы в миокарде.*

Аритмии, обусловленные патологическим автоматизмом, чаще всего представляют собой аритмии острых состояний и развиваются в условиях:

- высокого симпатического тонуса;
- электролитного дисбаланса;
- ишемии миокарда;
- нарушения кислотно-щелочного равновесия

# ААП способны влиять на электрофизиологические механизмы, лежащие в основе развития патологического автоматизма:

- 1)  $\beta$  -адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов снижают скорость спонтанной диастолической деполяризации;
- 2) блокаторы натриевых каналов повышают уровень порогового потенциала;
- 3) блокаторы калиевых каналов увеличивают продолжительность потенциала действия (ППД).

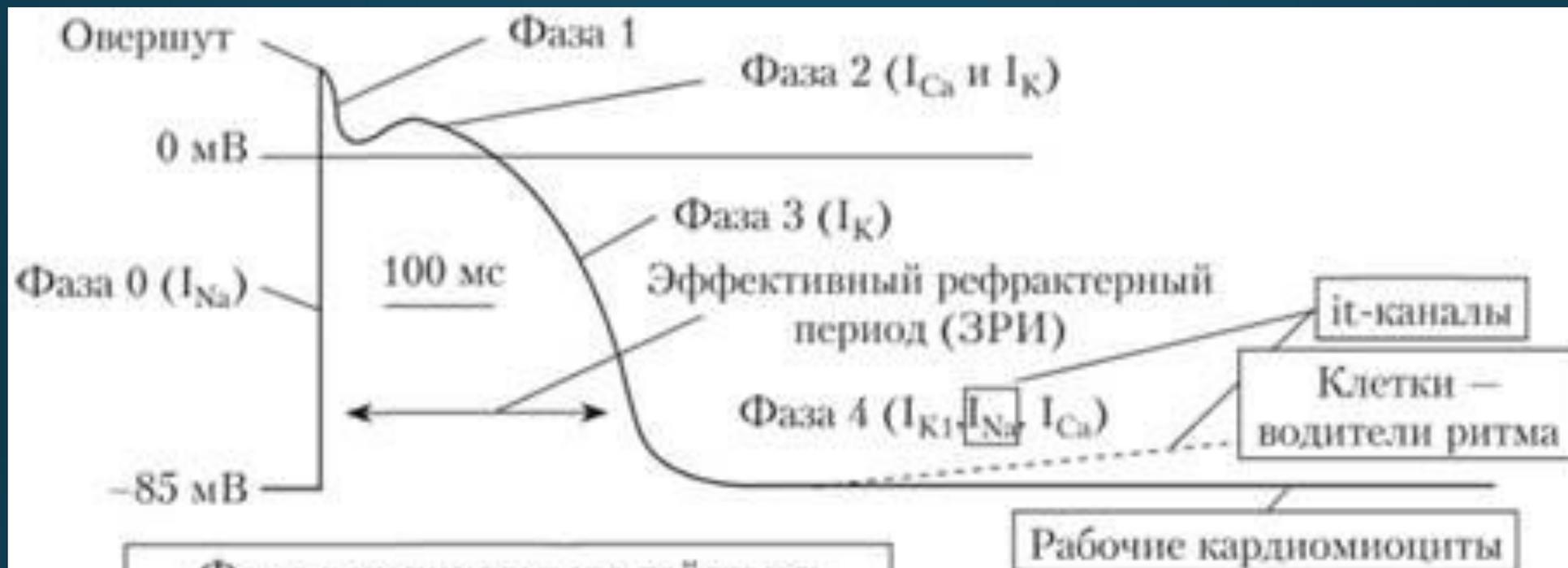
- Для успешной терапии аритмий, возникающих по механизму повторного входа (re-entry) и циркуляции импульсов, необходимо изменить электрофизиологические характеристики отдельных компонентов петли, по которой циркулирует импульс.
- Блокаторы натриевых каналов, блокаторы калиевых каналов,  $\beta$ -адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) изменяют скорость проведения импульса и рефрактерность отдельных участков петли циркуляции таким образом, что повторный вход и (или) движение возбуждения по петле циркуляции становится невозможным.

Основной момент в лечении триггерных аритмий - это устранение факторов, приводящих к возникновению следовых деполяризации. К этим факторам относятся:

- препараты, способные удлинять Q-T-интервал (в том числе ААП, сердечные гликозиды);

- ситуации, приводящие к выраженной активации симпатoadренальной системы - интенсивные физические или психоэмоциональные нагрузки.

Основные ААП для лечения триггерных аритмий -  $\beta$ -адреноблокаторы и БМКК.



Фазы потенциального действия:

- 0 – быстрая деполяризация;
- 1 – ранняя быстрая деполяризация;
- 2 – плато;
- 3 – реполяризация;
- 4 – медленная диастолическая деполяризация (в клетках – водителях ритма, пейсмекерах)

# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Class	Examples	Mechanism
Ia	Quinidine Procainamide	Na <sup>+</sup> channel blockers (intermediate association/dissociation)
Ib	Lidocaine Phenytoin	Na <sup>+</sup> channel blockers (fast association/dissociation)
Ic	Flecainide Propafenone	Na <sup>+</sup> channel blockers (slow association/dissociation)
II	Propranolol Metoprolol	Beta blockers (propranolol also shows some class I action)
III	Amiodarone Sotalol	K <sup>+</sup> channel blockers (sotalol is also a beta blocker; amiodarone has Class I, II, III, and IV activity)
IV	Verapamil Diltiazem	Ca <sup>2+</sup> channel blockers
V	Adenosine Digoxin	Work by unknown mechanisms (direct nodal inhibition)

# Хинидин

- Хинидин обладает всеми электрофизиологическими свойствами ААП IA класса.
- Другие фармакологические эффекты хинидина:
  - 1) блокада  $\alpha$ -адренорецепторов;
  - 2) блокада холинергических рецепторов;
  - 3) отрицательный инотропный эффект.
- **Фармакокинетика**
- Абсорбция хинидина составляет 80-90%. Время наступления максимальной концентрации препарата в плазме ( $T_{max}$ ) достигается в пределах 3-4 ч. Терапевтическая концентрация в крови 3-6 мкг/мл, токсические эффекты развиваются при концентрациях выше 8 мкг/мл. Связь с белками плазмы крови - 70-90%, имеет большой объем распределения. Проницаемость через гематоэнцефалический (ГЭБ) и плацентарный барьер низкая. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) препарата составляет 5-8 ч. Выводится почками, 10-50% в неизменном виде.
- **Применение**
  - Восстановление синусового ритма у пациентов с мерцательной аритмией (уровень рекомендаций (УР) IIВ/С).
  - Поддержание синусового ритма при рецидивирующей мерцательной аритмии у пациентов без органических заболеваний сердца.
  - У пациентов с АГ и ИБС.
- Хинидин рассматривается как препарат второй линии, применяющийся при неэффективности других, более активных и безопасных препаратов. Для купирования пароксизма мерцательной аритмии используется нагрузочная доза 0,2-0,4 г, с последующим приемом 0,2 г каждый час до достижения суммарной дозы 1 г. Для длительного лечения используются пролонгированные формы - 0,3-0,6 г через 8-12 ч.

- **Противопоказания к применению**
- 1. Гиперчувствительность.
- 2. АВ-блокада II-III степени.
- 3. Гликозидная интоксикация.
- 4. Нарушения внутрижелудочковой проводимости.
- Особую осторожность следует соблюдать, применяя хинидин при следующих состояниях:

- - бронхиальной астме;
- - нарушении функции печени или почек;
- - гипертиреозе;
- - гипокалиемии;
- - миастении;
- - псориазе;
- - тромбоцитопении.

- **НЛР** хинидина регистрируются у 30-50% пациентов и включают:
- - желудочковые тахикардии;
- - системные токсические эффекты:
- - желудочно-кишечные расстройства;
- - симптомы неврологических нарушений;
- - реакции гиперчувствительности в виде гемолитической анемии и тромбоцитопении.
- К относительно редким НЛР относится развитие волчаночного синдрома и гепатита.

- **Методы контроля безопасности**

- • Определение АД.

# Со1ВВо1 Лидокаин (Lidocaine)

- **Фармакокинетика**

- Связывание с белками плазмы варьирует от умеренного до высокого (60-80%) и зависит от концентрации препарата. Терапевтическая концентрация в плазме - 1,5-5 мкг/мл. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко. Лидокаин в основном подвергается печеночной трансформации (до 90%), в основном с участием микросомальных ферментов.  $T_{1/2}$  после болюсного введения - 1,5-2 ч, при длительной инфузии  $T_{1/2}$  возрастает до 3 ч. На период полувыведения также влияет концентрация белков плазмы, особенно белков острой фазы. Лидокаин выводится почками (до 10% в неизменном виде) и с желчью. При ХСН возможна кумуляция метаболитов.

- **Применение**

- Существующие рекомендации поддерживают применение лидокаина для купирования:
  - - желудочковых аритмий - мономорфной и полиморфной, ассоциированных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) или ОКС (УР IIB/C);
  - - устойчивой и рецидивирующей мономорфной желудочковой тахикардии и желудочковой тахикардии типа пируэт (уровень рекомендаций IIB/C);
  - - ширококомплексной тахикардии неуточненного генеза (УР IIB/C).

- **Показания** к применению
- Желудочковые аритмии, особенно после инфаркта миокарда, (желудочковая пароксизмальная тахикардия, желудочковая экстрасистолия), и желудочковые аритмии во время проведения хирургических вмешательств и катетеризации сердца, дигиталисная интоксикация.
- **Противопоказания**- повышенная чувствительность к лидокаину;
- - наличие в анамнезе судорожных припадков после введения препарата;
- - предсердно-желудочковая блокада II - III степени;
- - выраженная брадикардия;
- - синдром Морганьи-Адамса-Стокса;
- - синдром слабости синусового узла;
- - кардиогенный шок;
- - значительное снижение функции левого желудочка;
- - нарушения внутрижелудочковой проводимости.
- **Меры предосторожности**
- При введении препарата необходимы особая осторожность и снижение дозы в случаях недостаточности кровообращения, гипотонии, гиповолемии, гипокалиемии, нарушении функции печени и/или почек. До начала применения препарата следует нормализовать уровень калия плазмы крови. Не рекомендуется применять при суправентрикулярных аритмиях (из-за неэффективности и риска учащения желудочковых сокращений - при трепетании и мерцании предсердий). Следует соблюдать особую осторожность при введении препарата у пациентов пожилого возраста.
- Пациенты, предрасположенные к злокачественной гипертензии, требуют особого внимания, поскольку они могут быть резистентны к амидным местным анестетикам.
- Во время введения препарата обязательно мониторирование электрокардиограммы.
- ПРИБВЕДЕНИИ ЛИДОКАИНА ДОЛЖНО БЫТЬ ДОСТУПНО ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ РЕАНИМАЦИИ И ПОДДЕРЖАНИЯ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ!
- Не рекомендуется управлять транспортом и работать с механизмами, требующими концентрации внимания!

- **Побочные реакции**

- Побочные эффекты наблюдаются у 5-10% пациентов и зависят от дозы. Слабовыраженные побочные эффекты устраняются после отмены препарата.
- Часто: тошнота, рвота;
- Редко: гипотензия, коллапс, брадикардия (вплоть до остановки сердца), нарушения проводимости;
- Очень редко: анафилактические реакции;
- Возможны: аллергические реакции (гиперчувствительность), кожная сыпь или отек.

- **Показания, способ применения, дозировки**

- Внутривенное струйное введение
- 10% раствор предварительно разводят в физиологическом растворе натрия хлорида в соотношении 1:5 (1мл разбавленного раствора содержит 20мг Лидокаина). Раствор вводить внутривенно струйно в течение 3-4 мин.
- Взрослым раствор вводят из расчета 1-2мг/кг, максимальная доза - 100мг. Введение можно повторить через 5-10 минут в дозе 0,5-0,75мг/кг веса тела до суммарной дозы 300мг.
- Инфузионное введение применяется после внутривенного струйного введения. 2мл 10%-ного раствора препарата развести в 500мл раствора Рингера для инфузии.
- Взрослым раствор вводить со скоростью 20-55 мкг/кг массы тела в минуту (не более 1-4мг/мин). Для поддерживающего лечения можно производить инфузию со скоростью 1 мг/мин. Продолжительность инфузии зависит от состояния пациента и результатов применения препарата. Максимальная доза, введенная в течение 1 часа, не должна превышать 300мг (примерно 4,5 мг/кг массы тела).
- При сердечной недостаточности или нарушении функции печени дозу следует снизить на 40%. Введение препарата следует производить под постоянным контролем с мониторингом электрокардиограммы.
- Препарат можно разводить 0,9%-ным раствором хлорида натрия.

# Со1ВСо3 Пропафенон (Propafenone)

- Пропафенон обладает электрофизиологическими эффектами ААП IC класса.
- Другие фармакологические эффекты:
  - 1) умеренная блокада  $\beta$ -адренорецепторов, а также медленных кальциевых каналов;
  - 2) отрицательный инотропный эффект.
- Фармакокинетика
- Пропафенон быстро и хорошо всасывается в ЖКТ (до 90%). Эффект первичного прохождения через печень определяет системную биодоступность - 5-50%. Системную биодоступность увеличивают прием пищи и повышение дозы препарата. Связывание с белками очень высокая (до 97%). Проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер низкая.  $T_{1/2}$  = 1-3,5 ч. Концентрация в плазме крови - 500-1500 мкг/л. Метаболизируется преимущественно в печени.

- **Показания к применению**

- Желудочковая тахикардия и комплексная желудочковая экстрасистолия; синдром преэксцитации; re-entry тахикардия атриовентрикулярного узла; пароксизмальная и суправентрикулярная тахикардия; фибрилляция предсердий.

- **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к составляющим препарата; интоксикация дигоксином; тяжелая артериальная гипотензия; тяжелая сердечная недостаточность; кардиогенный шок (за исключением гипотензии, вызванной самой тахикардией); тяжелые формы брадикардии; синдром слабости синусового узла; синоаурикулярная блокада; бифасцикулярная блокада; атриовентрикулярная блокада II-III степени; миастения гравис; первые 3 месяца после острого инфаркта миокарда; пациенты со сниженным сердечным выбросом (фракция выброса < 35%) – кроме пациентов, страдающих предсердно-желудочковой аритмией, представляющей угрозу для жизни; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность и период лактации.
- С осторожностью у пациентов, страдающих бронхиальными спазмами (обструкционная болезнь легких).

- **Меры предосторожности**

- Наличие у пациента электрокардиостимулятора; дозы снизить у пациентов при нарушении функций печени, почек; постоянный ЭКГ-контроль; пожилым и больным с массой тела менее 70 кг препарат назначают в более низких дозах; применять строго по назначению и под наблюдением врача.

- Лекарственные взаимодействия
- Примечание: пропафенон метаболизируется в печени, вследствие чего может влиять на фармакокинетические параметры лекарственных препаратов, метаболизм которых осуществляется также в печени. Необходимо обращаться к подробной инструкции на лекарственный препарат.
- • Трициклические антидепрессанты - риск развития аритмий;
- • Кумарины (например, варфарин) - увеличение антикоагулянтного эффекта;
- • Дигоксин, циклоспорин, теофиллин – повышение концентрации лекарственных препаратов и увеличение риска токсичности;
- • Рифампицин - снижение концентрации пропафенона;
- • Ингибиторы протеазы (например, ритонавир) – увеличение риска развития тяжелых аритмий;
- • Бета-блокаторы – усиление депрессии (снижение сократимости) миокарда.
- Примечание: здесь приводится краткое изложение некоторых важных лекарственных взаимодействий. Пожалуйста, обратитесь к инструкции или к источникам информации по взаимодействию лекарственных средств для получения дополнительной информации и рекомендаций по взаимодействию.

- Побочные реакции
- **Часто:**
  - *со стороны ЦНС:* головная боль, головокружение, судороги;
  - *со стороны дыхательной системы:* бронхоспазм;
  - *со стороны сердечно-сосудистой системы:* брадикардия, желудочковые тахикардии, боль в груди, развитие или усугубление сердечной недостаточности (у больных с исходно сниженной функцией левого желудочка), синоатриальная блокада, АВ блокада, нарушения внутрижелудочковой проводимости, наджелудочковые тахикардии, ортостатическая гипотензия (при приеме в высоких дозах);
  - *со стороны ЖКТ:* изменение вкуса, сухость во рту, тошнота, снижение аппетита, чувство тяжести в эпигастрии, запоры или диарея;
  - *реакции гиперчувствительности:* кожная сыпь, зуд, экзантема, гиперемия кожи, крапивница;
- **Редко:**
  - *со стороны ЦНС:* нарушение сна, спутанность сознания, единичные случаи нервных расстройств;
  - *со стороны дыхательной системы:* бронхоспазм;
  - *со стороны сердечно-сосудистой системы:*
  - *со стороны ЖКТ:* холестаза, холестатическая желтуха;
  - *изменения со стороны крови:* агранулоцитоз;
  - *со стороны глаз:* нечеткость зрения, диплопия;
  - *другие:* эректильная дисфункция.
- Показания, способ применения, дозировки
- *Взрослые.* Внутрь. Рекомендуется начинать с 150 мг три раза в день, постепенное повышение доз рекомендуется после 3-4 дневного приема лекарства; дозу можно повысить до 300 мг 2 раза в сутки или максимально до 300 мг - 3 раза в сутки, максимальная разовая доза 300 мг (2 таблетки по 150 мг или 1 таблетка по 300 мг), максимальная суточная доза 900 мг (2 таблетки по 150 мг 3 раза в день или 1 таблетка по 300 мг 3 раза в день).
- Таблетки принимаются целиком и запиваются небольшим количеством воды после еды.

# АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ II КЛАССА β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- ААП II класса (β-адреноблокаторы) обладают способностью блокировать воздействие катехоламинов на скорость спонтанной диастолической деполяризации клеток-водителей ритма синусового узла, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений. β-Адреноблокаторы замедляют проведение импульса и увеличивают рефрактерный период атриовентрикулярного узла. β-Адреноблокаторы подавляют патологический автоматизм и следовые деполяризации. Эффективность β-адреноблокаторов при желудочковых аритмиях обусловлена их способностью устранять и предотвращать ишемию - существенный фактор индукции желудочковых аритмий. β-Адреноблокаторы активно изменяют базовые патологические процессы, лежащие в основе структурно-функционального ремоделирования миокарда. Некоторые β-адреноблокаторы (карведилол) обладают антиоксидантными свойствами. β-Адреноблокаторы блокируют апоптоз кардиомиоцитов, опосредованный катехоламинами. Таким образом, они способны модифицировать процессы, влияющие на формирование кругов re-entry в ткани желудочков, а также блокировать механизмы, которые могут приводить к их активации. В отличие от ААП других классов, β-адреноблокаторы не обладают аритмогенным эффектом. β-Адреноблокаторы также обладают антиангинальной и гипотензивной активностью. Эффективность и безопасность делает их препаратами выбора при различных типах аритмий, как при суправентрикулярных (СВА), так и при желудочковых.

# Со7АА05 Пропранолол (Propranolol)

- Показания к применению
- Артериальная гипертензия, стабильная стенокардия покоя и напряжения, эссенциальный тремор, в комплексной терапии тиреотоксикоза, профилактика приступов мигрени.
- Противопоказания
- Повышенная чувствительность к препарату, кардиогенный шок, острый инфаркт миокарда, синдром слабости синусового узла, стенокардия Принцметала, декомпенсированная недостаточность кровообращения, синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений менее 55/мин), неполная или полная атриовентрикулярная блокада, выраженная право и левожелудочковая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.), бронхиальная астма, сенная лихорадка, склонность к бронхоспазмам, приступы бронхоспазма в анамнезе, сахарный диабет с кетоацидозом, нарушения артериального периферического кровотока, острая и хроническая сердечная недостаточность, синдром Рейно и другие облитерирующие заболевания периферических сосудов, спастический колит, хроническая обструктивная болезнь легких, одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы, беременность, период лактации, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Меры предосторожности
- У больных с сахарным диабетом применение лекарственного средства проводят под контролем содержания глюкозы в крови ввиду риска развития гипогликемии без характерной клинической картины.

- **Побочные реакции**

- *Со стороны нервной системы:* повышенная утомляемость, слабость, головокружение, головная боль, сонливость или бессонница, ночные кошмары, депрессия, снижение памяти, спутанность сознания, галлюцинации, тремор, нервозность, беспокойство;
- *Со стороны органов чувств:* уменьшение секреции слезной жидкости (сухость и болезненность глаз);
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* синусовая брадикардия, атриовентрикулярные блокады, аритмии, развитие (декомпенсация) хронической сердечной недостаточности, снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, ангиоспазм (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, синдром Рейно), боль в груди;
- *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастральной области, запор или диарея, нарушения функции печени (холестаз), изменения вкуса;
- *Со стороны дыхательной системы:* заложенность носа, бронхоспазм, ринит;
- *Со стороны эндокринной системы:* гипо- или гипергликемия, снижение либидо;
- *Аллергические реакции:* зуд, кожная сыпь, крапивница;
- *Со стороны кожи и ее производных:* усиление потоотделения, псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза, алопеция.

- **Показания, способ применения, дозировки**

- При артериальной гипертензии по 40 мг 2 раза в сутки. При недостаточной выраженности эффекта дозу увеличивают до 40 мг 3 раза или по 80 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза 320 мг (в исключительных случаях 640 мг). При стенокардии в начальной дозе 20 мг 3 раза в сутки, затем дозу постепенно увеличивают до 80-120 мг в 2-3 приема. Максимальная суточная доза 240 мг. Для профилактики мигрени, а также при эссенциальном треморе в начальной дозе 40 мг 2-3 раза в сутки, при необходимости постепенно увеличивая до 160 мг/сут. При лечении тиреотоксикоза начинают с 40 мг 3-4 раза в сутки. В дальнейшем дозу повышают каждые 3-4 дня до оптимальной, позволяющей контролировать частоту сердечных сокращений в интервале 60-90 ударов в мин.

# Со7АВо2 Метопролол (Metoprolol)

- Показания к применению
- Артериальная гипертензия; хроническая стабильная стенокардия; вторичная профилактика после инфаркта миокарда; нарушения сердечного ритма (тахикардия, суправентрикулярные аритмии); профилактика приступов мигрени.
- Противопоказания
- Повышенная чувствительность; атриовентрикулярная блокада II или III степени; синоатриальная блокада выраженной степени; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (отек легких, нарушение кровотока или гипотония); пациенты, нуждающиеся в постоянном или периодическом лечении инотропными средствами (бета-агонисты); выраженная брадикардия (менее 50 ударов в минуту); синдром слабости синусового узла; кардиогенный шок; выраженные нарушения периферического кровообращения; выраженная гипотония (систолическое давление менее 90 мм рт.ст.); нелеченная феохромоцитома; метаболический ацидоз; тяжелая форма бронхиальной астмы или хронического обструктивного заболевания легких); одновременное применение ингибиторов МАО (исключение ингибиторы МАО-В); острый инфаркт миокарда, если частота сердечных сокращений ниже 45 ударов в минуту, интервал QT превышает 0,24 сек, систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт.ст.; одновременное внутривенное введение верапамила и дилтиазема или других аналогичных блокаторов кальциевых каналов; триместр беременности и период лактации; детский возраст до 18 лет.
- Меры предосторожности
- С осторожностью назначают пациентам с хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей; возможны повышение восприимчивости к аллергенам и тяжести анафилактических реакций, развитие или ухудшение псориаза, маскировка симптомов гипергликемии и гипертиреоза, ухудшение состояния с развитием АВ-блокады у пациентов с нарушением проводимости, усугубление симптомов нарушения периферического кровообращения; осторожно при стенокардии Принцметала; при феохромоцитоме с метопрололом необходимо дополнительно применять альфа-адреноблокатор; отмену препарата проводить постепенно, сокращая дозу в течение 14 дней из-за усиления симптомов стенокардии и повышения риска коронарных нарушений.

- Побочные реакции
- Часто:
- Со стороны ЦНС: утомляемость; головокружение, головная боль;
- Со стороны дыхательной системы: одышка при нагрузке;
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: гипотония и ортостатическая гипотония, очень редко с обмороком; брадикардия; похолодание конечностей, усиление сердцебиения;
- Со стороны ЖКТ: тошнота, боли в животе, диарея, запор;
- Редко:
- Со стороны ЦНС: депрессия, нарушение концентрации внимания, бессонница, ночные кошмары, парестезии; нервная возбудимость, тревожность, судороги, страх;
- Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм;
- Со стороны эндокринной системы: ухудшение латентного сахарного диабета;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: усиление симптомов сердечной недостаточности, Средсердно-желудочковая блокада I степени, боли в области сердца; аритмии, нарушение проводимости миокарда; усиление симптомов перемежающейся хромоты или болезни Рейно;
- Со стороны ЖКТ: рвота; сухость во рту; гепатит;
- Реакции гиперчувствительности: кожная сыпь, крапивница в виде псориаза и дистрофические поражения кожи, усиление потоотделение;
- Изменения со стороны крови: изменение функциональных печеночных проб; тромбоцитопения, лейкопения;
- Со стороны глаз: нарушение зрения, конъюнктивит, сухость и раздражение глаз;
- Со стороны кожи: выпадение волос; фотосенсибилизация, обострение псориаза;
- Показания, способ применения, дозировки
- Взрослые. Внутрь. Артериальная гипертензия: рекомендуемая начальная доза – 25-50 мг, суточную дозу можно повышать до 100 мг (по 50 мг 2 раза или по 100 мг 1 раз в сутки); стенокардия: начальная доза 25-50 мг 2-3 раза в день, постепенно можно увеличивать до 50-100 мг 2 раза в день; поддерживающая терапия после инфаркта миокарда: рекомендуемая доза 50-100 мг два раза в сутки (утром и вечером); нарушения сердечного ритма: 25-50 мг 2-3 раза в сутки; мигрень: 50-100 мг 2 раза в день.
- Пожилые. Повышение дозы с особой осторожностью.
- Корректировка дозы и прекращение лечения должно осуществляться постепенно в течение 2-х недель. При этом доза делится пополам до достижения самой низкой.
- Внутрь: гипертензия – начальная доза 100 мг в день, при необходимости увеличить до 200 мг в день в 1-2 разделенных дозах; максимум 400 мг ежедневно (но редко необходимы); аритмии – при необходимости до 300 мг в день; профилактика мигрени, 100-200 мг в день в разделенных дозах; гипертиреоз (адъюнкт), 50 мг 4 раза в день.

# АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ III КЛАССА (БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ)

- Основным электрофизиологическим свойством ААП III класса являются блокада калиевых каналов и замедление калиевого тока, что приводит к увеличению ППД и ЭРП в ткани предсердий и желудочков. ААП III класса подавляют автоматизм.

# Co1BD01 Амиодарон (Amiodarone)

- Амиодарон обладает эффектами ААП III класса. Кроме того, он незначительно блокирует натриевые каналы, медленные кальциевые каналы, а также проявляет умеренно выраженные свойства блокатора  $\beta$ - и  $\alpha$ -адренорецепторов. Амиодарон влияет на метаболизм гормонов щитовидной железы.
- Фармакокинетика
- Всасывание амиодарона из ЖКТ медленное и переменное (20- 55%). Связь с белками высокая (до 96%). Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, секретируется с грудным молоком. Для амиодарона характерен большой и переменный объем распределения в результате интенсивного накопления в жировой ткани и в органах с хорошим кровоснабжением. Особенности фармакокинетики амиодарона требуют применения высоких нагрузочных доз. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови - 3-7 ч. Начало действия колеблется от 2-3 дней до 2-3 мес даже при использовании нагрузочных доз. Терапевтическая концентрация - 1-2,5 мкг/мл. Амиодарон метаболизируется в печени, возможно, путем дейодирования с образованием активного метаболита - десэтиламиодарона. Период полувыведения амиодарона составляет в среднем около

- Показания к применению
- Лечение и предупреждение нарушений ритма сердца, связанных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), пароксизмами мерцания и трепетания предсердий; предсердной и желудочковой экстрасистолией; парасистолией, желудочковыми аритмиями у больных с миокардитом Шагаса; предупреждение повторной фибрилляции желудочков и предсердий; лечение желудочковой тахикардии; лечение наджелудочковой тахикардии с целью восстановления синусового ритма при мерцании и трепетании предсердий; в период реабилитации после инфаркта миокарда с эпизодами аритмии; Сердечно-легочная реанимация при остановке сердца, вызванной рефрактерной фибрилляцией желудочка.
- Противопоказания
- Синдром слабости синусового узла (при отсутствии кардиостимулятора); синусовая брадикардия, синоатриальная блокада; атриовентрикулярная блокада II и III степени; нарушения внутрижелудочковой проводимости (блокада двух и трех ножек пучка Гиса); кардиогенный шок, коллапс; выраженная артериальная гипотензия; одновременное применение с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»; дисфункции щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз); гипокалиемия; повышенная чувствительность к йоду и/или амиодарону; тяжелые нарушения функции легких (интерстициальные болезни легких); кардиомиопатия или декомпенсированная сердечная недостаточность; новорожденные и дети до 3 лет в связи с наличием бензилового спирта; беременность, период лактации.
- Меры предосторожности
- Перед лечением, затем каждые 3 месяца проводить ЭКГ контроль, учитывая, что у пожилых пациентов отмечается более выраженная брадикардия; необходимо проводить рентгенологическое исследование легких и легочные функциональные пробы; оценить функцию щитовидной железы (содержание гормонов), печени (ферменты); возможны изменения на ЭКГ: удлинение интервала QT с возможным появлением зубца U; при появлении атриовентрикулярной блокады II и III степени, синоатриальной блокады, блокады ножек пучка Гиса лечение следует немедленно прекратить; проводить офтальмологическое исследование (выявление значительных отложений на роговице и нарушение зрения требуют отмены амиодарона); при отмене возможны рецидивы нарушений ритма; возможно развитие острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых в послеоперационном периоде; возможно развитие фотосенсибилизации от пребывания на солнце; во время проведения общей анестезии, возможен риск развития брадикардии, выраженного снижения артериального давления, нарушения проводимости и уменьшения ударного объема сердца.

- Лекарственные взаимодействия
- Важно! Амиодарон имеет много существенных лекарственных взаимодействий, пожалуйста, обращайтесь к подробной инструкции о препарате.
- • Препараты с возможностью развития аритмии, в частности, удлинение интервала QT (например, фторхинолоны, некоторые антидепрессанты, нейролептики, противомаларийные препараты и противогрибковые препараты, макролиды и другие препараты) - избегать совместного назначения из-за существенного риска развития аритмий;
- • Варфарин - увеличение МНО (Международное нормализованное отношение -показатель системы свертывания крови) и антикоагулянтного эффекта; риск развития кровотечений;
- • Препараты, вызывающие нарушение электролитного баланса(гипокалиемия, гипомагниемия), такие как диуретики, кортикостероиды, бета-2-агонистов, амфотерицин – могут вызвать развитие аритмии;
- • Бета-блокаторы, верапамил, дилтиазем – риск развития брадикардии;
- • Другие антиаритмические средства – повышение токсичности и появление побочных реакций;
- • Циклоспорин, клоназепам, дабигатран, дигоксин, флекаинид, фенитоин, прокаинамид, хинидин, симвастатин -амиодароне повышают концентрацию в плазме этих препаратов (только примеры), что приводит к увеличению риска токсичности;
- • Рифампицин, фенитоин и другие ферментные индукторы - снижение концентрации амиодарона;
- • Ингибиторы протеазы (например, ритонавир, индинавир), циметидин, грейпфрутовый сок – вероятность увеличение концентрации в крови амиодарона и повышенной токсичности.
- Примечание: здесь приводится краткое изложение некоторых важных лекарственных взаимодействий. Пожалуйста, обратитесь к инструкции или к источникам информации по взаимодействию лекарственных средств для получения дополнительной информации и рекомендаций по взаимодействию.

- Побочные реакции
- Часто:
  - со стороны ЦНС: тремор; экстрапирамидные расстройства; нарушение сна;
  - со стороны дыхательной системы: кашель, одышка, альвеолярный и/или интерстициальный пневмонит, пневмония, фиброз легких, плеврит, апноэ
  - со стороны эндокринной системы: повышение уровня Т<sub>4</sub> при нормальном или незначительно выраженном снижении Т<sub>3</sub>; возможно развитие гипотиреоза или гипертиреоза;
  - со стороны сердечно-сосудистой системы: синусовая брадикардия (рефрактерная к холинолитикам)
  - со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, нарушение вкуса, запор, метеоризм, диарея, боль в эпигастральной области; токсический гепатит, холестаза, печеночная недостаточность;
  - со стороны глаз: отложение липофусцина в эпителии роговицы (возможны жалобы на появление цветных ореолов или нечеткость контуров)
  - со стороны кожи: фотосенсибилизация (гиперемия кожи); преходящая свинцово-синяя или голубоватая пигментация кожи;
- Редко:
  - со стороны ЦНС: периферическая нейропатия, миопатия; депрессия; парестезии; слуховые галлюцинации; нарушение памяти; мозжечковая атаксия; доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль мозга);
  - со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (особенно у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью или бронхиальной астмой); острый респираторный дистресс-синдром;
  - со стороны ЖКТ: повышение активности «печеночных» трансаминаз;
  - изменения со стороны крови: тромбоцитопения, гемолитическая и апластическая анемия;
  - со стороны глаз: микроотслойка сетчатки; неврит зрительного нерва.

- Показания, способ применения, дозировки
- Взрослые. Внутрь. Насыщающая доза - 600 мг/сутки (3 таблетки), в 2-3 приема. Курс лечения 8-15 дней. При необходимости дозу повышают до 800-1200 мг/сутки (4-6 таблеток), на короткий период и под контролем ЭКГ затем поддерживающая терапия: от 200-400 мг/сутки (1-2 таблетки) в 1-2 приема. При возможности через каждые 5 дней приема препарата делают двухдневный перерыв.
- Средняя терапевтическая разовая доза – 200 мг.
- Средняя терапевтическая суточная доза – 400 мг.
- Максимальная разовая доза – 400 мг.
- Максимальная суточная доза – 1200 мг.
- Взрослые. в/в Инфузия в центральную вену: начальная доза- 5 мг/кг, в растворе глюкозы, в течение от 20 минут до 2-х часов; вливание можно повторять 2-3 раза в течение 24 часов. Поддерживающее лечение: 10-20 мг/кг в сутки (в среднем 600-800 мг/сутки и до 1200 мг/сутки) в 250 мл раствора глюкозы в течение нескольких дней. С первого дня инфузии начинают постепенный переход на пероральный прием (3 таблетки в сутки). Доза может быть увеличена до 4 или даже 5 таблеток в сутки.
- Инфузия в периферическую вену в условиях проведения сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, рефрактерной к электрической дефибрилляции: начальная внутривенная доза составляет 300 мг (или 5 мг/кг), после разбавления в 20 мл 5% раствора глюкозы струйно. Если фибрилляция не купируется, используется дополнительное внутривенное введение 150 мг (или 2,5 мг/кг).

# АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ IV КЛАССА (БЛОКАТОРЫ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ)

- БМКК (верапамил и дилтиазем) блокируют медленные кальциевые каналы, которые в основном определяют скорость деполяризации - СА- и АВ-узлов. БМКК подавляют автоматизм, замедляют проведение и увеличивают рефрактерность СА- и АВ-узлов. Медленные кальциевые токи могут быть необходимым компонентом развития следовых деполяризаций. БМКК способны подавлять следовые деполяризации и могут быть эффективны при триггерных аритмиях. Они также обладают антиишемическим и гипотензивным свойствами.
- Фармакокинетика
- Верапамил хорошо абсорбируется в ЖКТ (до 90%). Печеночный метаболизм первого прохождения снижает биодоступность до 20-35%. До 90% верапамила связывается с белками плазмы. Метаболизируется в печени с участием ферментных систем CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7, известно до 11 метаболитов, наиболее значимый - норверапамил, обладающий умеренной гипотензивной активностью. Период полувыведения составляет 5-12 ч. Выводится в основном почками (до 70%). Дилтиазем хорошо реабсорбируется в ЖКТ (до 90%), но метаболизм первого прохождения снижает его биодоступность до 40%. С белками плазмы связывается до 70-80% препарата. Дилтиазем метаболизируется в печени с участием ферментных систем цитохрома CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 с образованием дезацетилдилтиазема, который обладает гораздо меньшей фармакологической активностью, чем дилтиазем. Период полувыведения составляет около 3,5 ч. Выводится с желчью (около 65%) и почками (около 35%).

# Со8DАo1 Верапамил (Verapamil)

- Показания к применению
- Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия; трепетание/фибрилляция предсердий с целью уменьшения ЧСС; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца, включая хроническую стабильную и нестабильную стенокардию; стенокардия Принцметала
- Противопоказания
- Кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда, осложненный брадикардией, артериальной гипотензией или левожелудочковой сердечной недостаточностью; синоатриальная или атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма); синдром слабости синусового узла (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма); хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; синусовая брадикардия (менее 50 уд/мин); артериальная гипотензия (систолическое давление менее 90 мм рт.ст.); трепетание/фибрилляция предсердий с сопутствующим синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (в связи с риском возникновения желудочковой тахикардии); одновременное внутривенное введение бета-адреноблокаторов; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не исследованы)
- Меры предосторожности
- С осторожностью AV блокада I степени, брадикардия, артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление 90 мм рт. ст.); идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз (ИГСС); выраженные нарушения функции печени и почек; заболевания, касающиеся нейро-мышечной передачи (миастения gravis, синдром Ламбера-Итона, мышечная дистрофия Дюшена); пожилой возраст (старше 60 лет).
- Верапамил нельзя отменять резко, рекомендуется постепенно снижать дозу до полной отмены верапамила. Из-за риска гипотензии и асистолии назначение верапамила в инъекционной и таблетированной формах пациентам, получавшим бета-блокаторы может быть опасным. Требуется осторожность при назначении верапамила в качестве антиаритмического у детей, как они могут быть чувствительными к Верапамил-индуцированной аритмии

- Лекарственные взаимодействия
- Характерно для взаимодействия с верапамилом (но также относятся к общим реакциям).
  - Альфентанил (Alfentanil)-возможно повышение концентрации альфентанила (необходим мониторинг побочных реакций);
- • Амиодарон (Amiodarone)-риск развития брадикардии и депрессии миокарда(угнетение сократимости миокарда);
- • Аторвастатин (Atorvastatin) – повышение концентрации (риск развития миопатии, рассматривать возможность снижения дозы статина);
- • Бета-блокаторы - тяжелая артериальная гипотония и риск развития сердечной недостаточности (как правило, необходимо избегать одновременного назначения);
- • Антиаритмические, например, флекаинид (flecainide) - риск угнетения сократимости миокарда;
- • Общие анестетики - риск развития гипотонии и угнетения сократимости миокарда;
- • Афатаниб (afatinib), атазанавир (atazanavir), аванафил (avanafil), бозутиниб (bosutinib), такролимус (tacrolimus), леналидомид (lenalidomide) – возможно повышение концентрации;
- • Циклоспорин (Ciclosporin), дигоксин (digoxin), дабигатран (dabigatran), иврадибин (ivradibine - избегать!) - концентрация в крови повышается (мониторинг концентрации лекарственных средств);
- • Карбамазепин - эффект карбамазепина увеличивается;
- • Колхицин Colchicine – повышается риск токсичности колхицина;
- • Эверлимус (everolimus), сиролимус (sirolimus) - сложные эффекты (внимательно читайте инструкцию на лекарственные препараты);
- • Литий - возможно развитие нейротоксичности;
- • Суксаметоний (Suxamethonium) – повышение эффекта суксаметония.
- Примечание: здесь приводится краткое изложение некоторых важных лекарственных взаимодействий. Пожалуйста, обратитесь к инструкции или к источникам информации по взаимодействию лекарственных средств для получения дополнительной информации и рекомендаций по взаимодействию.

- **Побочные реакции**

- **Часто:**

- *со стороны ЦНС:* головокружение, головная боль;
- *со стороны сердечно-сосудистой системы:* брадикардия, артериальная гипотензия, тахикардия;
- *со стороны ЖКТ:* тошнота, боли в животе; гиперплазия десен;

- **Редко:**

- *со стороны ЦНС:* судороги; нервозность; сонливость; экстрапирамидные симптомы (паркинсонизм, хореоатетоз, дистональный синдром), исчезающие после прекращения приема препарата;
- *со стороны эндокринной системы:* гинекомастия в результате длительного лечения у больных пожилого возраста (исчезает после прекращения приема препарата);
- *со стороны сердечно-сосудистой системы:* атриовентрикулярная блокада II или III степени;
- *реакции гиперчувствительности:* бронхоспазм, кожный зуд, крапивница;
- *изменения со стороны крови:* повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза);
- *со стороны кожи:* синдром Стивенса-Джонсона, эритема, гипергидроз;

- **Показания, способ применения, дозировки**

- **Взрослые**

- **Внутрь.** Начальная доза - 40-80 мг 3 раза в день. При необходимости увеличивают разовую дозу до 120-160 мг (максимальную суточную дозу верапамила 480 мг необходимо принимать только в стационаре); при стенокардии и суправентрикулярной тахикардии суточную дозу рекомендуется принимать в 3 приема, при артериальной гипертензии - в 2 приема; при нарушении функции печени выведение из организма замедлено, суточная доза не должна превышать 120 мг.

- **В/в введение:** 5 мг в/в медленно; при пароксизмальной тахикардии, через 5-10 минут повторно вводят еще 5 мг препарата.

- **Пожилые.** в/в введение: дозу препарата следует вводить в течение 3 минут для минимизации риска побочных эффектов.

- **Детям.** При тахикардии, связанной с сердечной недостаточностью, перед внутривенным введением необходимо провести дигитализацию.

- **0 – 1 год:** только по жизненным показаниям

- **Новорожденные:** в/в: 0,75 – 1 мг 0,3–0,4 мл

- **Грудные дети:** 0,75 – 2 мг 0,3–0,8 мл

- **1 – 5 лет:** 2 – 3 мг 0,8–1,2 мл

- **6 – 14 лет:** 2 – 3 мг 0,8–1,2 мл и 2 – 5 мг 1–2 мл

- **Внутрь:** наджелудочковая аритмия - 40-120 мг 3 раза в сутки; стенокардия - 80-120 мг 3 раза в сутки; гипертония - 240-480 мг в день в 2-3 приема **В/в:** 5-10 мг в течение 2 минут.

# Co8DBo1 Дилтиазем (Diltiazem)

- Показания к применению
- Длительное лечение артериальной гипертензии; длительное лечение коронарной болезни сердца (хроническая стенокардия, вазоспастическая стенокардия, стенокардия Принцметала, стенокардия после инфаркта миокарда).
- Противопоказания
- Повышенная чувствительность к производным бензотиазепина или любому из вспомогательных веществ; выраженная брадикардия; синдром слабости синусового узла; кардиогенный шок; острый осложненный инфаркт миокарда; атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением пациентов с кардиостимулятором); синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, аортальный стеноз; -артериальная гипотензия; острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность II Б - III стадии; тяжелые нарушения функции печени и почек; сопутствующая внутривенная терапия бета-адреноблокаторами; беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет.
- Меры предосторожности
- Осторожно при бессимптомной сердечной недостаточности и сердечной недостаточности легкой степени (I и II стадии по классификации NYHA), а также при синоаурикулярной и атриовентрикулярной блокаде первой степени; тщательно контролировать артериальное давление и частоту сердечных сокращений (ЧСС) у больных с нарушениями функции печени или почек, а также у пациентов пожилого возраста, следует регулировать дозировку; не следует резко прекращать у пациентов с коронарной болезнью сердца, особенно после длительного приема препарата или шунтирования, во избежание возобновления приступов стенокардии, уменьшать дозировку постепенно; не следует одновременно назначать дилтиазем и дантролен в/в; с осторожностью при длительной терапии циклоспорином А – регулирование дозы в связи с риском отторжения трансплантата; при содержании в составе лактозы моногидрата не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями метаболизма (непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы).

- Лекарственные взаимодействия
- Характерно для взаимодействия с дилтиаземом (но также относятся к общим реакциям).
- • Альфентанил (Alfentanil)- возможно повышение концентрации альфентанила (необходим мониторинг побочных реакций);
- • Амиодарон (Amiodarone)- риск развития брадикардии и депрессии миокарда (угнетение сократимости миокарда);
- • Аторвастатин (Atorvastatin) – повышение концентрации (риск развития миопатии, рассматривать возможность снижения дозы статина);
- • Бета-блокаторы - тяжелая артериальная гипотония и риск развития сердечной недостаточности (как правило, необходимо избегать одновременного назначения);
- • Антиаритмические, например, флекаинид (flecainide) - риск угнетения сократимости миокарда;
- • Общие анестетики - риск развития гипотонии и угнетения сократимости миокарда;
- • Афатаниб (afatinib), атазанавир (atazanavir), аванафил (avanafil), бозутиниб (bosutinib), такролимус (tacrolimus), леналидомид (lenalidomide) – возможно повышение концентрации;
- • Циклоспорин (Cyclosporin), дигоксин (digoxin), иврадибин (ivradibine -избегать!) - концентрация в крови повышается (мониторинг концентрации лекарственных средств);
- • Карбамазепин - эффект карбамазепина увеличивается;
- • Колхицин Colchicine – повышается риск токсичности колхицина;
- • Эверлимус (everolimus), сиролимус (sirolimus) - сложные эффекты (внимательно читайте инструкцию на лекарственные препараты);
- • Литий - возможно развитие нейротоксичности;
- • Суксаметоний (Suxamethonium) – повышение эффекта суксаметония.

- **Побочные реакции**
- Редко:
- со стороны ЦНС: головная боль, головокружение; повышенная утомляемость, парестезия; расстройства сна, нервозность, гиперактивность ( в том числе маниакальные эпизоды); отеки нижних конечностей
- со стороны эндокринной системы: гинекомастия
- со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, артериальная гипотензия, нарушения атриовентрикулярной проводимости, асистолия, появление симптомов сердечной недостаточности (крайне редко, при приеме больших доз)
- со стороны ЖКТ: сухость во рту, тошнота, запор, метеоризм, изжога, боль в животе, рвота, диарея
- реакции гиперчувствительности: аллергические реакции в виде кожных высыпаний, зуда, экзантемы
- изменения со стороны крови: возможно временное повышение активности печеночных трансаминаз, гамма-глутамил-трансферазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы в сыворотке крови
- со стороны кожи: покраснение кожи, светочувствительность; аллергические реакции в виде.
- **Показания, способ применения, дозировки**
- Взрослые. Внутрь: суточная доза 180-360 мг в 2 приема, максимальная суточная доза составляет 360. мг.

# V класс

- Сердечные гликозиды (дигоксин) - применяют для контроля частоты желудочковых сокращений при предсердных аритмиях с высокой частотой предсердных сокращений за счет замедления проводимости в атриовентрикулярном узле.

# Со1АА05 Дигоксин (Digoxin)

- Показания к применению
- Застойная сердечная недостаточность; мерцание и трепетание предсердий (для регуляции частоты сердечных сокращений); суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия.
- Противопоказания
- Повышенная чувствительность к дигоксину или другим сердечным гликозидам; значительные органические изменения сердца и сосудов; острые воспалительные и дистрофические изменения миокарда с нарушением сердечного ритма; эндокардиты; синдром Адамс-Стокса-Морганьи; гликозидная интоксикация; желудочковая тахикардия, AV-блокада II и III степени, выраженная брадикардия; гиперкальциемия, гипокалиемия; изолированный митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; синдром каротидного синуса; аневризма грудного отдела аорты; WPW синдром; острый инфаркт миокарда; наличие дополнительных атриовентрикулярных путей; гипертрофический субаортальный стеноз; нестабильная стенокардия; тампонада сердца; шок; фибрилляция желудочков; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; больные на программном гемодиализе; детский возраст до 18-и лет.
- Меры предосторожности
- При длительной терапии оптимальную индивидуальную дозу препарата подбирают в течение 7-10 дней, особенно тщательно пожилым и/или ослабленным пациентам, пациентам с нарушениями функции почек, имплантированным кардиостимулятором;
- Риск дигиталисной интоксикации повышен у пациентов с гипокалиемией, гипомagneмией, гиперкальциемией, гипернатриемией, «легочным» сердцем; с осторожностью применять при сопутствующей фибрилляции предсердий, атриовентрикулярной блокаде различной степени тяжести, синдроме слабости синусового узла и сердечной недостаточности; при заболеваниях щитовидной железы (при гипертиреозе увеличить дозу препарата, при тиреотоксикозе – уменьшить); пациентам с синдромом короткой кишки или с синдромом мальабсорбции (могут понадобиться более высокие дозы препарата). В период лечения дигоксином вследствие усиления токсичности гликозидов наперстянки нужно регулярно проводить контроль ЭКГ и концентрации электролитов (калия, кальция, магния) в сыворотке крови. Следует прекратить назначение дигоксина за 24-48 часов до проведения плановой кардиоверсии, так как появляется риск возникновения опасных для жизни нарушений ритма сердца. Во время лечения нужно ограничить употребление тяжелой пищи и продуктов, содержащих пектины.

- Лекарственные взаимодействия
- •Амиодарон, спиронолактон (spironolactone), циклоспорин, блокаторы кальциевых каналов (верапамил и особенно дилтиазем), итраконазол, макролиды, пропафенон, хинидин - вероятность повышения концентрации дигоксина в крови и увеличение токсичности;
- •Препараты, вызывающие нарушение электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия), такие как диуретики, кортикостероиды, бета-2-агонистов, амфотерицин – риск развития аритмии;
- •Бета-блокаторы, верапамил, дилтиазем – вероятность развития брадикардии;
- •Соли кальция (внутривенно) - увеличение токсичности дигоксина из-за развития гиперкальциемии;
- •Антиаритмические препараты - увеличение побочных реакций.

- Побочные реакции
- Часто:
- со стороны ЦНС: сонливость, головокружение
- со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии и нарушения проводимости: предсердная тахикардия, мерцание и трепетание предсердий, узловая тахикардия, вентрикулярные экстрасистолы типа бигеминий или тригеминий, желудочковая пароксизмальная тахикардия, фибрилляция желудочков; синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада, удлинение интервала PR на ЭКГ (при отсутствии других симптомов не свидетельствует о побочном действии дигоксина),
- со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, понос, боль в животе
- со стороны глаз: нарушения зрения (нечеткость зрения, окрашивание видимых предметов в желтый цвет)
- изменения со стороны крови: эозинофилия;
- Редко:
- со стороны ЦНС: апатия, психоз, спутанность сознания, беспокойство, эйфория, головная боль, отсутствие аппетита, психозы;
- со стороны эндокринной системы: гинекомастия (в случае длительного лечения дигоксином);
- со стороны сердечно-сосудистой системы: суправентрикулярная тахиаритмия, желудочковая аритмия, депрессия сегмента ST на ЭКГ;
- со стороны ЖКТ: тромбоз мезентериальных сосудов, ишемия кишечника, некроз кишечника;
- изменения со стороны крови: тромбоцитопения, гипокалиемия;
- со стороны кожи: тромбоцитопеническая пурпура, петехии, уртикарная сыпь.

- Показания, способ применения, дозировки
- Внутрь.
- Взрослые. При умеренно быстрой дигитализации назначают внутрь по 0,25 мг 4 раза в сутки или по 0,5 мг 2 раза в сутки. Дигитализация достигается в среднем через 2-3 суток, после чего пациента переводят на поддерживающую дозу, которая обычно составляет 0,25-0,5 мг в сутки; если пациент не нуждается в быстрой дигитализации - по 0,25 мг 1-2 раза в сутки. Постоянная концентрация в плазме крови обычно достигается в течение 7 дней. Обычная поддерживающая доза – 0,125-0,25 мг в сутки.
- Пожилые. Следует применять малые дозы препарата, начиная лечение с медленной дигитализации под контролем содержания дигоксина в сыворотке крови и избегать гипокалиемии.
- При почечной недостаточности дозу препарата следует уменьшать в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации (GFR): 20-50 мл/мин - 0,25 мг в сутки, 10-20 мл/мин - 0,125-0,25 мг в сутки,
- В/в
- Взрослые: в дозе 0,25-0,5 мг (1-2 мл 0,025 % раствора), медленно в 10 мл 5%, 20% или 40% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. В первые дни лечения вводят 1-2 раза в день, в следующие – 1 раз в сутки на протяжении 4-5 дней, после чего переходят на прием per os в поддерживающих дозах. Для капельного введения 1-2 мл 0,025% раствора разводят в 100 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида (вводят в вену со скоростью 20-40 капель в минуту).
- Пожилые. Рекомендуются определять клиренс креатинина. При снижении клиренса креатинина до 50 мл/мин необходимо уменьшить поддерживающую дозу дигоксина на 30-50%.
- Детям: недоношенным новорожденным 0,02-0,03 мг/кг; доношенным новорожденным 0,03-0,04 мг/кг; от 1 мес до 2 лет 0,04-0,06 мг/кг; от 2 до 10 лет 0,03-0,04 мг/кг; старше 10 лет 0,03 мг/кг.

# ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ

- Основные виды желудочковых аритмий:
  - 1) желудочковая экстрасистолия;
  - 2) неустойчивая желудочковая тахикардия;
  - 3) устойчивая мономорфная или полиморфная желудочковая тахикардия ;
  - 4) фибрилляции желудочков.

- Адекватное лечение связано с необходимостью понимания механизмов развития и этиологии аритмий, оценки сопутствующих заболеваний (состояний), которые могут вносить вклад в развитие или провоцирование аритмии, оценки риска, обусловленного аритмией, и сведений о соотношении польза / риск планируемого антиаритмического вмешательства.
- Основным механизмом развития желудочковых аритмий у пациентов со структурными поражениями сердца заключается в повторном входе и циркуляции возбуждения. Круги циркуляции импульса, как правило, формируются в пограничных зонах между нормальной и патологически измененной тканью в миокарде желудочков. Триггерная активность рассматривается в качестве основного механизма развития аритмий у пациентов без органического поражения миокарда (синдромы удлиненного QT, катехолазависимая полиморфная желудочковая тахикардия, идиопатическая желудочковая тахикардия из выносящего тракта правого желудочка). Патологический автоматизм может быть ответственным за развитие желудочковых аритмий при острой ишемии миокарда, а также, возможно, за идиопатическую левожелудочковую тахикардию. ЖЭ и неустойчивая желудочковая тахикардия у пациентов без органических заболеваний сердца не связаны с повышенным риском ВСС, поэтому при отсутствии симптомов не требует лечения. Оно необходимо только при наличии выраженных симптомов, существенно снижающих качество жизни.
- Препаратами выбора являются  $\beta$ -адреноблокаторы, при их неэффективности можно использовать амиодарон

# СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ АРИТМИИ

- Основные виды суправентрикулярных аритмий:
- 1) суправентрикулярная экстрасистолия;
- 2) синусовая реципрокная тахикардия;
- 3) атриальная реципрокная тахикардия;
- 4) атриовентрикулярная реципрокная тахикардия;
- 5) реципрокная тахикардия с участием дополнительных проводящих путей;
- 6) мультифокальная предсердная тахикардия;
- 7) фокальная тахикардия атриовентрикулярного соединения.

- В отличие от желудочковых аритмий, СВА в подавляющем большинстве случаев не представляют угрозу для жизни. Их значение определяется достаточно широкой распространенностью, наличием симптомов, требующих экстренной госпитализации, а также снижением качества жизни в результате ограничения физической активности или развития симптомов сердечной недостаточности. Основным механизмом развития реципрокных СВА - повторный вход и циркуляция возбуждения. Наиболее вероятный механизм развития фокальных СВА - патологический автоматизм.
- Основная задача лечения СВА в большинстве случаев - это улучшение качества жизни пациента.
- Бессимптомная предсердная экстрасистолия не требует лечения. Оно необходимо только при наличии выраженных симптомов, существенно снижающих качество жизни. При этом препаратами выбора являются  $\beta$ -адреноблокаторы или БМКК, при их неэффективности могут использоваться амиодарон

# МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ/ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ

- Мерцательная аритмия или трепетание предсердий - это широко распространенные аритмии. Мерцательная аритмия ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, особенно инфаркта головного мозга. Возможно, сердечно-сосудистый риск, ассоциированный с мерцательной аритмией, обусловлен тяжестью фоновых (ассоциированных) заболеваний.
- Основные задачи лечения мерцательной аритмии - это профилактика системных эмболических осложнений, профилактика гемодинамических нарушений, обусловленных неадекватно высокой частотой сердечных сокращений, и контроль симптомов.
- В настоящее время существуют две тактики лечения мерцательной аритмии: восстановление и поддержание синусового ритма (тактика контроля ритма) и сохранение мерцательной аритмии с контролем частоты желудочковых сокращений (тактика контроля частоты сердечных сокращений). Результаты проведенных исследований показали, что тактика контроля ритма не имеет преимуществ перед тактикой контроля ЧСС с точки зрения снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Более того, для некоторых групп тактика контроля ЧСС, по-видимому, является предпочтительной.
- Для более молодых пациентов, особенно с идиопатической мерцательной аритмией, предпочтительна тактика восстановления и поддержание синусового ритма.

# BNF 2014-2015

cells during activity (the Vaughan Williams classification) although this classification is of less clinical significance:

Class I: membrane stabilising drugs (e.g. lidocaine, flecainide)

Class II: beta-blockers

Class III: amiodarone; sotalol (also Class II)

Class IV: calcium-channel blockers (includes verapamil but not dihydropyridines)

# Amiodarone

## 84 2.3.2 Drugs for arrhythmias

### Indications and dose

**Supraventricular and ventricular arrhythmias** see notes above (initiated in hospital or under specialist supervision)

- **By mouth**

**Neonate** initially 5–10 mg/kg twice daily for 7–10 days, then reduced to maintenance dose of 5–10 mg/kg once daily

**Child 1 month–12 years** initially 5–10 mg/kg (max. 200 mg) twice daily for 7–10 days, then reduced to maintenance dose of 5–10 mg/kg once daily (max. 200 mg daily)

**Child 12–18 years** 200 mg 3 times daily for 1 week then 200 mg twice daily for 1 week then usually 200 mg daily adjusted according to response

- **By intravenous infusion**

**Neonate** initially 5 mg/kg over 30 minutes then 5 mg/kg over 30 minutes every 12–24 hours

**Child 1 month–18 years** initially 5–10 mg/kg over 20 minutes–2 hours then *by continuous infusion* 300 micrograms/kg/hour, increased according to response to max. 1.5 mg/kg/hour; do not exceed 1.2 g in 24 hours

**Ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia refractory to defibrillation** (see also section 2.3.1)

- **By intravenous injection**

**Neonate** 5 mg/kg over at least 3 minutes

**Child 1 month–18 years** 5 mg/kg (max. 300 mg) over at least 3 minutes

# Lidocaine

## Indications and dose

**Supraventricular and ventricular arrhythmias** see notes above (initiated in hospital or under specialist supervision)

- By mouth

**Neonate** initially 5–10 mg/kg twice daily for 7–10 days, then reduced to maintenance dose of 5–10 mg/kg once daily

**Child 1 month–12 years** initially 5–10 mg/kg (max. 200 mg) twice daily for 7–10 days, then reduced to maintenance dose of 5–10 mg/kg once daily (max. 200 mg daily)

**Child 12–18 years** 200 mg 3 times daily for 1 week then 200 mg twice daily for 1 week then usually 200 mg daily adjusted according to response

- By intravenous infusion

**Neonate** initially 5 mg/kg over 30 minutes then 5 mg/kg over 30 minutes every 12–24 hours

**Child 1 month–18 years** initially 5–10 mg/kg over 20 minutes–2 hours then *by continuous infusion* 300 micrograms/kg/hour, increased according to response to max. 1.5 mg/kg/hour; do not exceed 1.2 g in 24 hours

**Ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia refractory to defibrillation** (see also section 2.3.1)

- By intravenous injection

**Neonate** 5 mg/kg over at least 3 minutes

**Child 1 month–18 years** 5 mg/kg (max. 300 mg) over at least 3 minutes

# Propranolol

## Arrhythmias

- By mouth

**Neonate** 250–500 micrograms/kg 3 times daily, adjusted according to response

**Child 1 month–18 years** 250–500 micrograms/kg 3–4 times daily, adjusted according to response; max. 1 mg/kg 4 times daily, total daily dose not to exceed 160 mg daily

- By slow intravenous injection, with ECG monitoring

**Neonate** 20–50 micrograms/kg repeated if necessary every 6–8 hours

**Child 1 month–18 years** 25–50 micrograms/kg repeated every 6–8 hours if necessary

## Hypertension

- By mouth

**Neonate** initially 250 micrograms/kg 3 times daily, increased if necessary to max. 2 mg/kg 3 times daily

**Child 1 month–12 years** 0.25–1 mg/kg 3 times daily, increased at weekly intervals to max. 5 mg/kg daily in divided doses

**Child 12–18 years** initially 80 mg twice daily; increased at weekly intervals as required; maintenance 160–320 mg daily; slow-release preparations may be used for once daily administration

## Tetralogy of Fallot

- By mouth

**Neonate** 0.25–1 mg/kg 2–3 times daily, max. 2 mg/kg 3 times daily

**Child 1 month–12 years** 0.25–1 mg/kg 3–4 times daily, max. 5 mg/kg daily in divided doses

- By slow intravenous injection with ECG monitoring

**Neonate** initially 15–20 micrograms/kg (max. 100 micrograms/kg), repeated every 12 hours if necessary

**Child 1 month–12 years** initially 15–20 micrograms/kg (max. 100 micrograms/kg), repeated every 6–8 hours if necessary; higher doses rarely necessary

## Migraine prophylaxis

- By mouth

**Child 2–12 years** initially 200–500 micrograms/kg twice daily; usual dose 10–20 mg twice daily; max. 2 mg/kg twice daily

**Child 12–18 years** initially 20–40 mg twice daily; usual dose 40–80 mg twice daily; max. 2 mg/kg (max. 120 mg) twice daily

**Administration** for slow intravenous injection, give over at least 3–5 minutes; rate of administration should not exceed 1 mg/minute. May be diluted with Sodium Chloride 0.9% or Glucose 5%. Incompatible with bicarbonate.

**Note** Excessive bradycardia can be countered with intravenous injection of atropine sulfate; for **overdosage** see Emergency Treatment of Poisoning, p. 29

**Propranolol** (Non-proprietary) (NS)

Tablets, propranolol hydrochloride 10 mg, net price 28-tab pack = £3.15; 40 mg, 28-tab pack = £2.98; 80 mg, 56-tab pack = £3.24; 160 mg, 56-tab pack = £6.01. Label: 8

**Brands include** *Aegilol*<sup>®</sup>

Oral solution, propranolol hydrochloride 5 mg/5 mL, net price 150 mL = £12.50; 10 mg/5 mL, 150 mL = £16.45; 40 mg/5 mL, 150 mL = £31.50; 50 mg/5 mL, 150 mL = £19.98. Label: 8

**Brands include** *Synal*<sup>®</sup>

Injection, propranolol hydrochloride 1 mg/mL. Available from 'special-order' manufacturers or specialist importing companies, see p. 840

#### Modified release

**Note** Modified-release preparations for once daily administration; use in older children only

**Propranolol m/r preparations** (NS)

Capsules, m/r, propranolol hydrochloride 80 mg. Label: 8, 25

**Brands include** *Bedaxal SR*<sup>®</sup>, *Half-Beta-Pragnor*<sup>®</sup>

Capsules, m/r, propranolol hydrochloride 160 mg. Label: 8, 25

**Brands include** *Bedaxal SR*<sup>®</sup>, *Beta-Pragnor*<sup>®</sup>, *Sin-Pro*<sup>®</sup>

## ATENOLOL

**Cautions** see under Propranolol Hydrochloride

**Contra-indications** see under Propranolol Hydrochloride

**Renal impairment** initially use 50% of usual dose if estimated glomerular filtration rate 10–35 mL/minute/1.73 m<sup>2</sup>; initially use 30–50% of usual dose if estimated glomerular filtration rate less than 10 mL/minute/1.73 m<sup>2</sup>

**Pregnancy** see notes above

**Breast-feeding** see notes above

**Side-effects** see under Propranolol Hydrochloride

**Licensed use** not licensed for use in children under 12 years

#### Indications and dose

##### Hypertension

###### • By mouth

**Neonate** 0.5–2 mg/kg once daily; may be given in 2 divided doses

**Child 1 month–12 years** 0.5–2 mg/kg once daily (doses higher than 50 mg daily rarely necessary); may be given in 2 divided doses

**Child 12–18 years** 25–50 mg once daily (higher doses rarely necessary); may be given in 2 divided doses

#### Arrhythmias

###### • By mouth

**Neonate** 0.5–2 mg/kg once daily; may be given in 2 divided doses

**Child 1 month–12 years** 0.5–2 mg/kg once daily (max. 100 mg daily); may be given in 2 divided doses

**Child 12–18 years** 50–100 mg once daily; may be given in 2 divided doses

**Atenolol** (Non-proprietary) (NS)

Tablets, atenolol 25 mg, net price 28-tab pack = 98p; 50 mg, 28-tab pack = £1.03; 100 mg, 28-tab pack = £1.09. Label: 8

**Tenormin**<sup>®</sup> (AstraZeneca) (NS)

LS tablets, orange, f/c, scored, atenolol 50 mg, net price 28-tab pack = £5.11. Label: 8

Tablets, orange, f/c, scored, atenolol 100 mg, net price 28-tab pack = £6.49. Label: 8

Syrup, sugar-free, atenolol 25 mg/5 mL, net price 300 mL = £13.55. Label: 8

## CARVEDILOL

**Cautions** see under Propranolol Hydrochloride; monitor renal function during dose titration in children with heart failure who also have low blood pressure, renal impairment, ischaemic heart disease, or diffuse vascular disease

**Contra-indications** see under Propranolol Hydrochloride; acute or decompensated heart failure requiring intravenous inotropes

**Hepatic impairment** avoid

**Pregnancy** see notes above

**Breast-feeding** see notes above

**Side-effects** postural hypotension, dizziness, headache, fatigue, gastro-intestinal disturbances, bradycardia; occasionally diminished peripheral circulation, peripheral oedema and painful extremities, dry mouth, dry eyes, eye irritation or disturbed vision, impotence, disturbances of micturition, influenza-like symptoms; rarely angina, AV block, exacerbation of intermittent claudication or Raynaud's phenomenon; allergic skin reactions, exacerbation of psoriasis, nasal stuffiness, wheezing, depressed mood, sleep disturbances, paraesthesia, heart failure, changes in liver enzymes, thrombocytopenia, leucopenia also reported

**Licensed use** not licensed for use in children under 18 years

#### Indications and dose

**Adjunct in heart failure** (limited information available)

###### • By mouth

**Child 2–18 years** initially 50 micrograms/kg (max. 3.125 mg) twice daily, double dose at intervals of at least 2 weeks up to 350 micrograms/kg (max. 25 mg) twice daily

**Carvedilol** (Non-proprietary) (NS)

Tablets, carvedilol 3.125 mg, net price 28-tab pack = £1.27; 6.25 mg, 28-tab pack = £1.46; 12.5 mg, 28-tab pack = £1.23; 25 mg, 28-tab pack = 94p. Label: 8

# Metoprolol

## Hypertension

- By mouth

**Child 1 month–12 years** initially 1 mg/kg twice daily, increased if necessary to max. 8 mg/kg (max. 400 mg) daily in 2–4 divided doses

**Child 12–18 years** initially 50–100 mg daily increased if necessary to 200 mg daily in 1–2 divided doses; max. 400 mg daily (but high doses rarely necessary)

## Arrhythmias

- By mouth

**Child 12–18 years** usually 50 mg 2–3 times daily; up to 300 mg daily in divided doses if necessary

# Литература

- 1) Vaughan Williams EM. The experimental basis for the choice of an anti-arrhythmic drug. *Adv Cardiol.* 1970. 4:275-89. [\[Medline\]](#).
- 2) The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation.* 1991 Oct. 84(4):1831-51. [\[Medline\]](#).
- 3) Клиническая фармакология. Петров. 2011г.
- 4) BNF 2014-2015