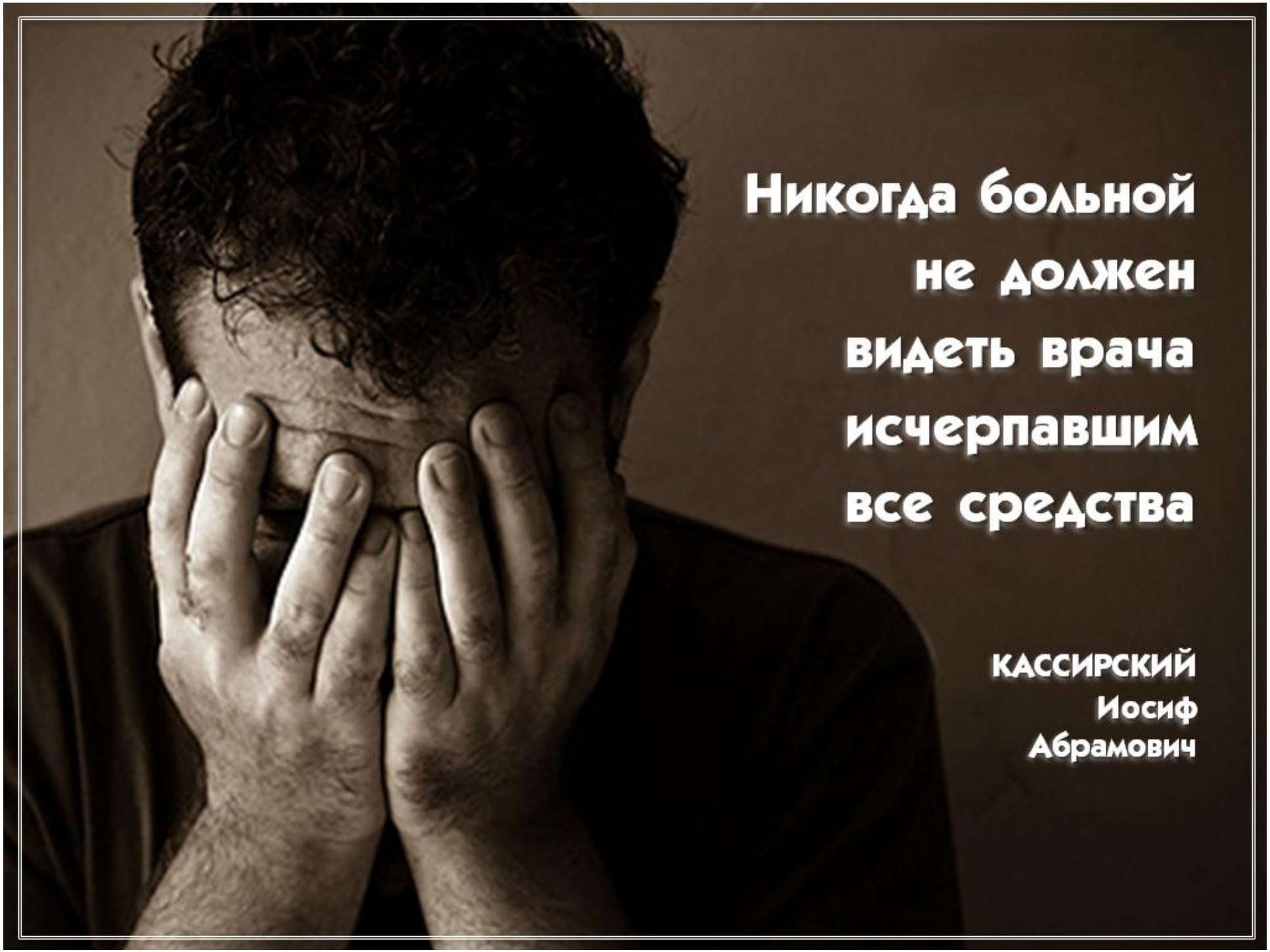
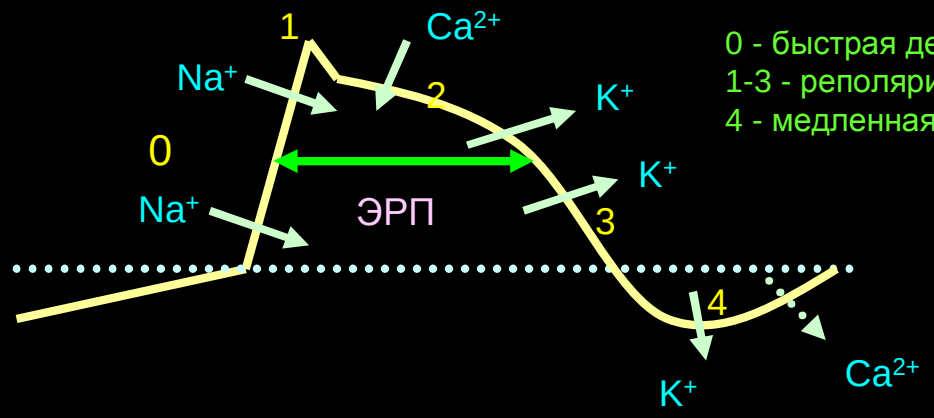
# ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

**составитель:**
**д.м.н., доцент** *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2016


Никогда больной
не должен
видеть врача
исчерпавшим
все средства
КАССИРСКИЙ
Иосиф
Абрамович

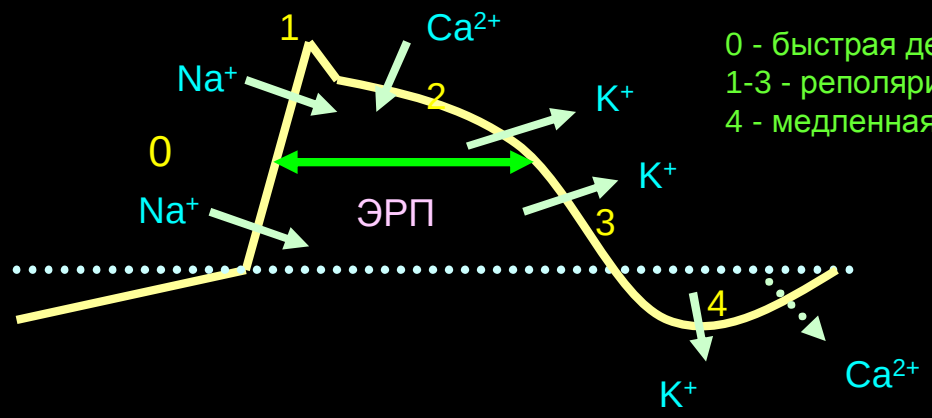
# ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА




0 - быстрая деполяризация (систола)
1-3 - реполяризация
4 - медленная диастолическая деполяризация

- **- в состоянии покоя (диастолы, поляризации) - фаза 4, сердечная клетка имеет отрицательный заряд, обусловленный концентрационным градиентом ионов. Это обусловливает отрицательный трансмембранный потенциал покоя (для волокон предсердия эта величина составляет -65-75 мВ, а для миофибрилл желудочков -90-95 мВ).**
- **Специализированные клетки синоатриального узла, атриовентрикулярного узла и системы Гиса-Пуркинье в диастолу обладают дополнительным свойством - спонтанной диастолической активацией (деполяризацией);**

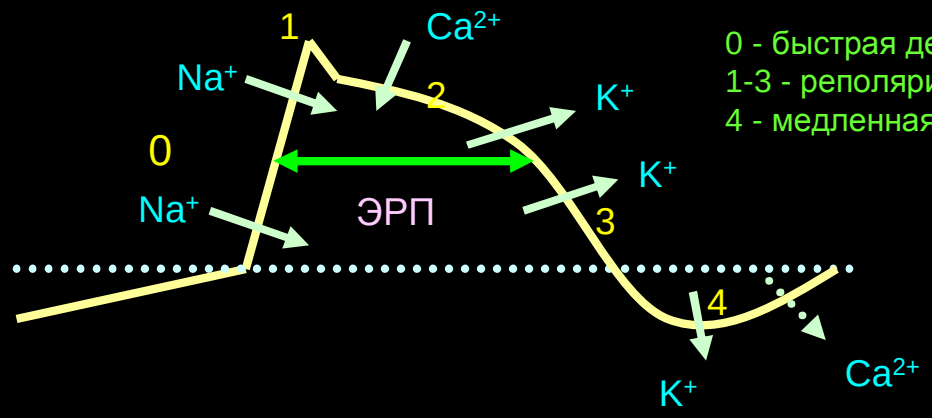
# ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА




0 - быстрая деполяризация (систола)
1-3 - реполяризация
4 - медленная диастолическая деполяризация

- фаза быстрой деполяризации (фаза активирования) обозначается как фаза 0 и характеризуется тем, что отрицательный потенциал покоя уменьшается до критической величины порогового потенциала (около -60 мВ), а затем быстро становится положительным (до +30 мВ).
- В данную фазу отмечается быстрый, лавинообразный ток ионов натрия внутрь клетки, в результате чего внутренняя поверхность клеточной мембраны приобретает положительный заряд, а наружная поверхность становится заряженной отрицательно.
- Проникновение ионов натрия в клетку через быстрые каналы вызывает высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму. Увеличение концентрации ионов кальция в цитоплазме вызывает сокращение миокарда;

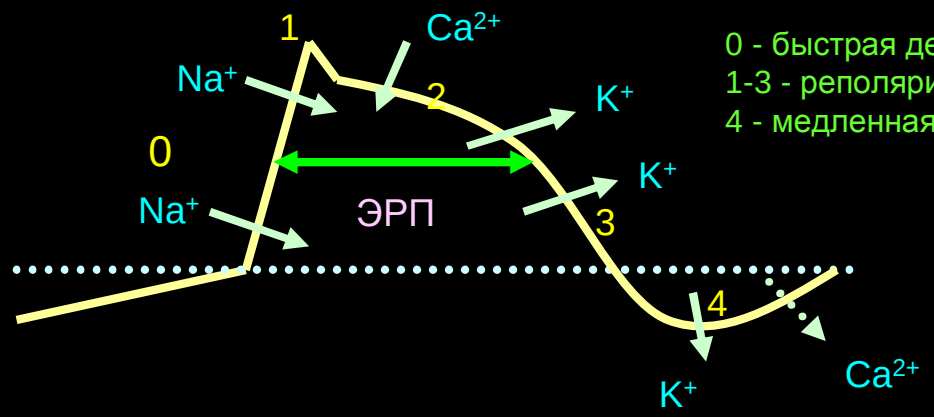
# ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА




0 - быстрая деполяризация (систола)
1-3 - реполяризация
4 - медленная диастолическая деполяризация

- **фаза возвращения в состояние покоя (реполяризации) начинается с ранней быстрой реполяризации (фаза 1), когда в клетку поступают анионы хлора, и переходит далее в фазу медленной реполяризации (фаза 2), когда внутрь клетки медленно поступают ионы кальция.**
- **Эта фаза носит название фазы плато;**

# ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

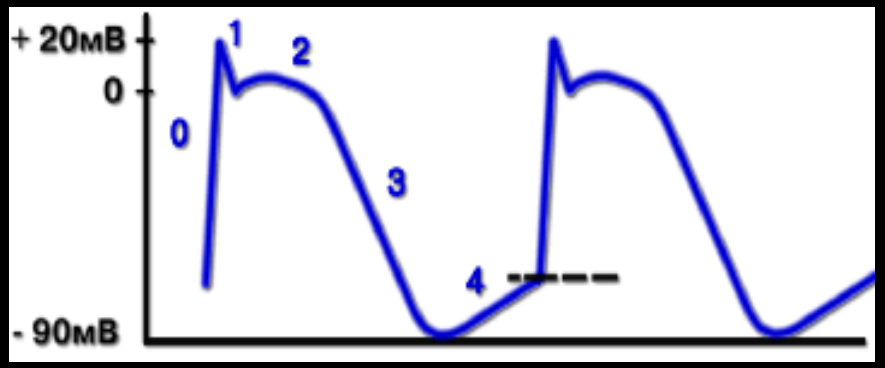



0 - быстрая деполяризация (систола)
1-3 - реполяризация
4 - медленная диастолическая деполяризация

- **фазу поздней реполяризации (фаза 3), ассоциируют с выходом ионов калия из клетки.**

# ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

фаза 0 - быстрая деполяризация
фаза 1 - реполяризация
фаза 2 - фаза "плато"
фаза 3 - реполяризация
фаза 4 - спонтанная медленная деполяризация
(диастолическая деполяризация)

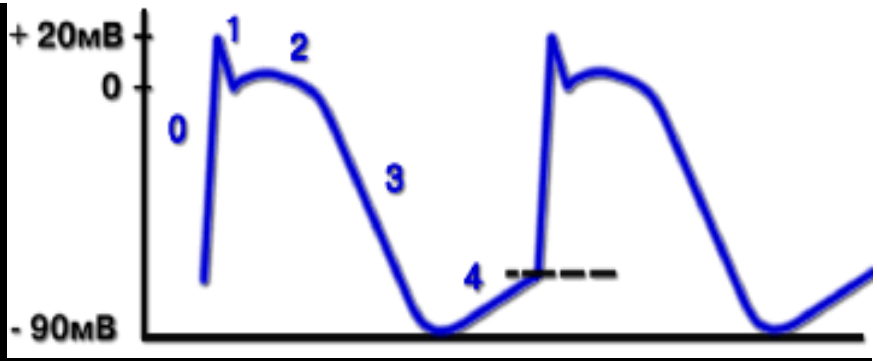



- Вслед за этой фазой вновь следует фаза поляризации с последующей диастолической деполяризацией, во время которой в Р-клетках происходит медленное проникновение натрия до пороговой величины.
- Окончательное восстановление конфликта ионов в клетке происходит в течение фазы покоя с участием механизма ионной помпы, выводящей ионы натрия из клетки и обеспечивающей поступление в нее ионов калия.

## Функции клеток проводящей системы сердца

- Автоматизм – способность самостоятельно генерировать потенциал действия (ПД)
- Возбудимость – способность переходить от состояния покоя к возбуждению.
- Проводимость – способность проводить ПД от одной клетки к другой.
- Рефрактерность – состояние невозбудимости клеток.

# Связь фаз ПД с функциями сердца



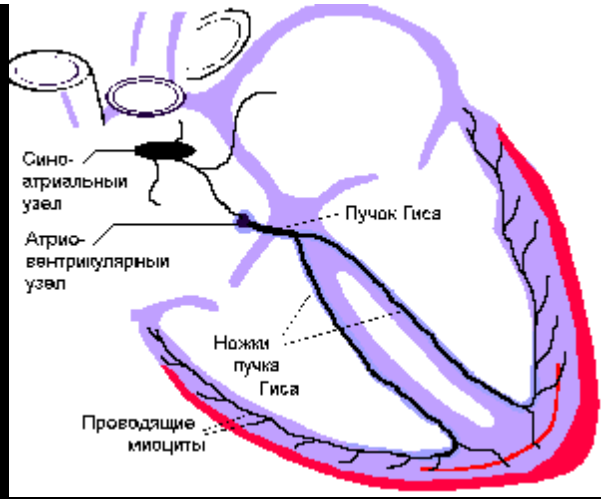

| Фаза | Функция |
|---|---|
| 0 | Проводимость |
| 1,2 | Сократимость |
| 3 | Рефрактерность |
| 4 | Автоматизм |

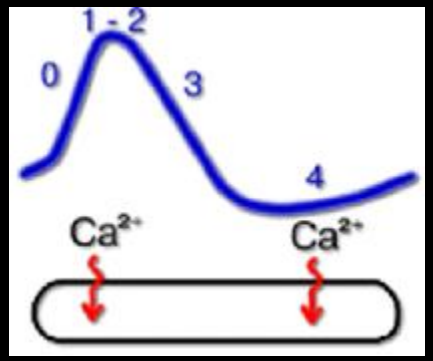
## ЭКГ отражает суммированные трансмембранные потенциалы миокарда :

- волна Р - соответствует предсердной деполяризации;
- комплекс QRS - соответствует желудочковой деполяризации (фаза 0);
- сегмент ST - соответствует фазам 1 и 2;
- зубец Т - соответствует фазе 3 на кривой трансмембранного потенциала.

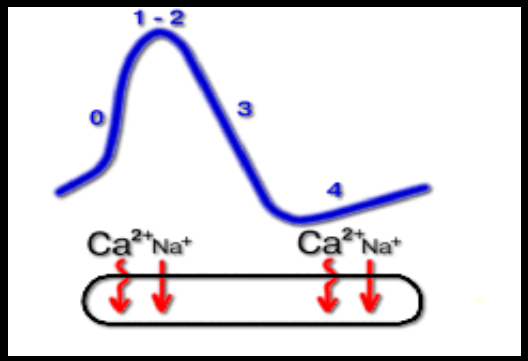
# Потенциалы действия кардиомиоцитов

| Характер ПД | Локализация |
|---|---|
| Быстрые ПД | Предсердия<br>Клетки Пуркинье<br>Желудочки |
| Медленные ПД | SA и AV узлы |



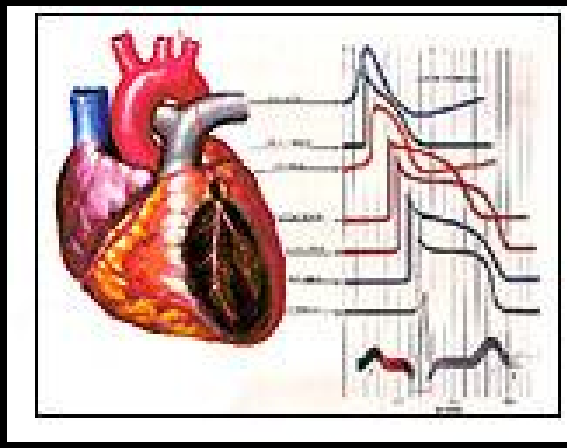

**Потенциал действия клетки синоатриального узла**
**Процессы деполяризации (фазы 0 и 4) обусловлены в основном входом $Ca^{2+}$ .**




**Потенциал действия клетки атриовентрикулярного узла**
**Процессы деполяризации (фазы 0 и 4) обусловлены входом Ca2+ и в меньшей степени - Na+.**

# Аритмии

- **НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА (АРИТМИИ) – это любые отклонения от нормального ритма сокращений всего сердца или отдельных его частей.**

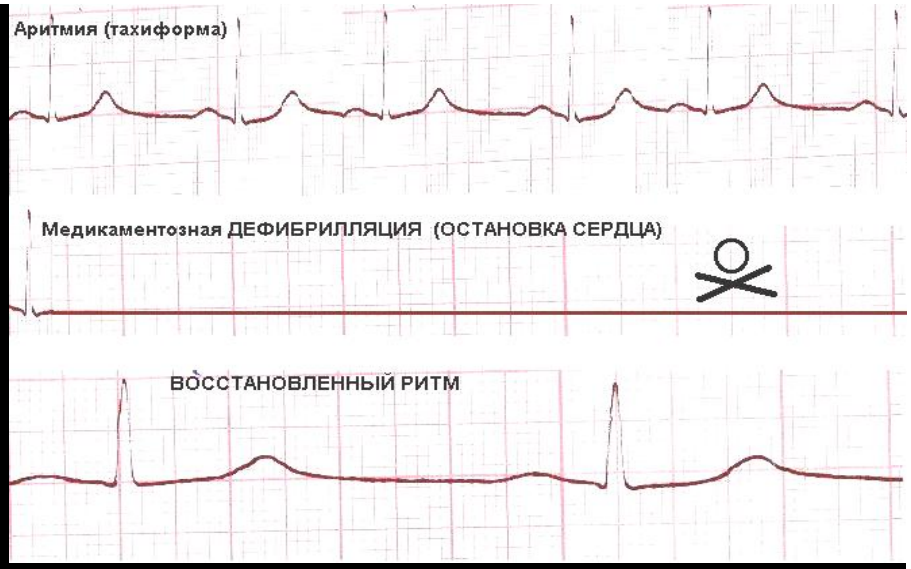


- **Аритмии характеризуются нарушением места и частоты возникновения импульсов, их регулярности и проводимости, то есть нарушения ритма сердечных сокращений могут быть обусловлены изменениями автоматизма, изменениями степени проводимости по проводящей системе сердца или комплексом этих нарушений.**

# Аритмии

- **НОРМАЛЬНЫЙ РИТМ СЕРДЦА – это синусовые сокращения всех отделов сердца с частотой 60-80 уд./мин.** (синусовые – значит водитель ритма – сино-атриальный узел)

- **ВИДЫ АРИТМИЙ - тахиформы, брадиформы**,
- нарушения проведения импульсов (блокады),
- наличие дополнительных путей проведения,
- преждевременные сокращения (экстрасистолы)



## По механизму возникновения аритмии разделяют на три типа :

1. Аритмии, вызванные нарушениями автоматизма или генерации импульса.
2. Аритмии, вызванные нарушением проводимости импульса по проводящей системе сердца.
3. Аритмии, вызванные сочетанными нарушениями автоматизма и возбудимости.

# Причины сердечных аритмий разнообразны.

- Ишемия миокарда;
- Пороки сердца (особенно митрального клапана);
- Электролитные нарушения;
- Изменения кислотно-основного состояния;
- Различные интоксикации (например, при передозировке сердечных гликозидов);
- Эндокринные заболевания;
- Энергетические нарушения.
- При инфаркте миокарда частота возникновения аритмий достигает 90%.

# Противоаритмические препараты

Противоаритмические препараты (ПАП) делят на две группы:

- Этиотропные препараты (устраняют причины, приведшие к нарушению ритма сокращения);
- Истинные ПАП (влияющие на автоматизм и проводимость сердца).

# Противоаритмические препараты

Противоаритмические препараты (ПАП) делят на две группы:

- Этиотропные препараты (стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты, ЛС нормализующие электролитный и энергетический обмен в сердце (поляризующая смесь, панангин, аспаркам, витамины группы В), седативные средства, препараты нормализующие уровень кальция в клетках (кальцитонин, цитрат натрия);
- Истинные ПАП (влияющие на автоматизм и проводимость сердца).

# Определение ПАП

Ø **ПАП – лекарственные препараты, которые устраняют или предупреждают сердечные аритмии – нарушение частоты, регулярности или последовательности сокращений сердца.**

## Различают два основных вида аритмий :

- ü Тахиаритмии.
- ü Брадиаритмии.

В связи с этим все ПАП разделяют на две большие группы:

- Ø Препараты, применяемые при тахиаритмиях.
- Ø Препараты, применяемые при брадиаритмиях.

# ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРАДИАРИТМИЯХ И БЛОКАДАХ

В эту группу входят препараты, повышающие процессы возбудимости и проводимости в сердце, а также, устраняющие тормозящее влияние на них блуждающего нерва.

- I. Адреномиметические препараты :

- эпинефрин, эфедрин, добутамин, дофамин.

- II. М-холиноблокатры :

- атропин.

- III. Гормонопрепарат

- глюкагон.

# Препараты, устраняющие тахиаритмии

## (по классификации В. Вилсону в модификации Д. Харрисона)

| I класс: блокаторы натриевых каналов | | |
|---|---|---|
| ***I A подкласс*** | ***I B подкласс*** | ***I C подкласс*** |
| ***Ø Хинидин***<br>***Ø Прокаинамид*** | ***Ø Лидокаин***<br>***Ø Фенитоин*** | ***Ø Пропафенон***<br>***Ø Этацизин***<br>***Ø Аллапинин***<br>***Ø Этмозин*** |
| **II класс: бета-адреноблокаторы** | **III класс: блокаторы калиевых каналов** | **IV класс: блокаторы кальциевых каналов** |
| ***Ø Пропранолол***<br>***Ø Метопролол***<br>***Ø Атенолол*** | ***Ø Амиодарон***<br>***Ø Соталол***<br>***Ø Бретилия тозилат*** | ***Ø Верапамил***<br>***Ø Дилтиазем*** |

| Класс | Механизм действия | Препараты |
|---|---|---|
| Y | Коррекция гипокалиемии | Препараты калия |
| YI | Ингибирование $Na^+$, $K^+$- АТФ-азы<br>Блок в AV- узле | Дигоксин |

## *ПРЕПАРАТЫ I КЛАССА.*
## БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

- Они обладают общим свойством угнетать автоматизм клеток водителей ритма, в первую очередь подчиненных, и в меньшей степени - синусового узла.
- В токсических дозах некоторые из этих средств подавляют активность всех клеток водителей ритма сердца, что может привести к прекращению сердечных сокращений (остановке сердца).

## *ПРЕПАРАТЫ I КЛАССА.*
## БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

***Выделены 3 подкласса блокаторов натриевых каналов, которые отличаются между собой по направленности изменения продолжительности потенциала действия:***

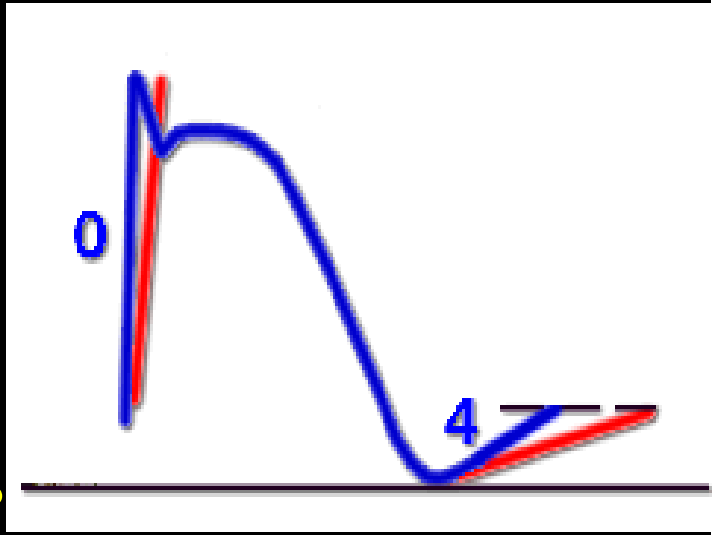
- **I A - увеличивает,**
- **I B - уменьшает,**
- **I C - не изменяет его.**

# Средства устраняющие тахиаритмии

## (по классификации В. Вилсону в модификации Д. Харрисона)

| I класс: блокаторы натриевых каналов | | |
|---|---|---|
| ***I A подкласс*** | ***I B подкласс*** | ***I C подкласс*** |
| Ø*Хинидин*<br>Ø*Прокаинамид* | Ø*Лидокаин*<br>Ø*Фенитоин* | Ø*Пропафенон*<br>Ø*Этацизин*<br>Ø*Аллапинин*<br>Ø*Этмозин* |
| **II класс: бета-адреноблокаторы** | **III класс: блокаторы калиевых каналов** | **IV класс: блокаторы кальциевых каналов** |
| Ø*Пропранолол*<br>Ø*Метопролол*<br>Ø*Атенолол* | Ø*Амиодарон*<br>Ø*Соталол*<br>Ø*Бретилия тозилат* | Ø*Верапамил*<br>Ø*Дилтиазем* |

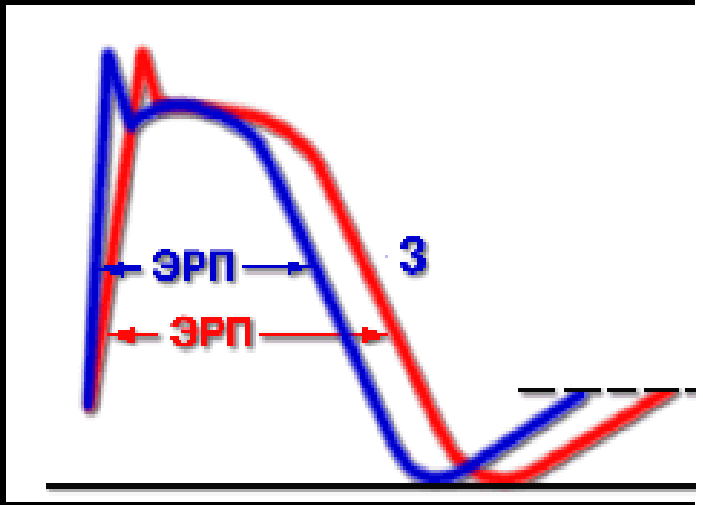
# Действие хинидина - α-алкалоид хинного дерева




- Хинидин блокирует натриевые каналы и замедляет деполяризацию (фазы 0 и 4);
- В связи с замедлением фазы 0 хинидин снижает возбудимость и проводимость волокон Пуркинье.
- В связи с замедлением фазы 4 хинидин снижает автоматизм волокон Пуркинье.

# Действие хинидина

- Хинидин блокирует калиевые каналы и замедляет реполяризацию (фаза 3)
- В связи с замедлением реполяризации увеличивается *длительность* потенциала действия волокон Пуркинье.
- В связи с увеличением длительности потенциала действия и снижением возбудимости хинидин увеличивает эффективный рефрактерный период (ЭРП) волокон Пуркинье.



# Действие хинидина

- Снижает возбудимость, проводимость и автоматизм волокон Пуркинье;
- Увеличивает эффективный рефрактерный период волокон Пуркинье.

# Фармакокинетика хинидина

- ***Начало действия хинидина*** - через 1-3 часа после приема внутрь, максимум эффекта - через 1-2 часа и через час - после внутримышечного (в/м) введения.
- Длительность действия непролонгированных лекарственных форм для приема внутрь - 6-8 часов.
- ***Биодоступность хинидина*** - 70-80%. При приеме до еды максимальная концентрация в крови достигается через 1 -3 часа, после еды -через 3-6 часов. При в/м введении биодоступность - 85-90%, время достижения максимальной концентрации в крови - 1,5-2 часа.

- В последние годы создан целый ряд препаратов хинидина пролонгированного действия (КИНИЛЕНТИН, ХИНИПЭК) с полупериодом элиминации около 10 часов.

# ПОКАЗАНИЯ к назначению хинидина.

- Мерцательная аритмия, особенно после электроимпульсной терапии с целью профилактики рецидивов трепетания предсердий;
- Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия;
- Частая предсердная и желудочковая экстрасистолия;
- Хинидин можно использовать для восстановления синусового ритма при пароксизме мерцания предсердий и суправентрикулярной тахикардии.

# Основные побочные эффекты хинидина:

- **Хинидин** ослабляет сокращения миокарда (**отрицательное инотропное действие**).
- **Хинидин** расширяет периферические кровеносные сосуды **в связи с блокадой а-адренорецепторов.**
- **Хинидин снижает артериальное давление.**

## Основные побочные эффекты хинидина:

- *нарушение атриовентрикулярной проводимости;*
- *нарушение слуха, зрения;*
- *диспепсия;*
- *аллергические реакции;*
- *аритмогенное действие.*

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к препарату,
- Сердечная недостаточность,
- Выраженная кардиомегалия,
- Шок,
- Тромбоэмболии,
- Тяжелая почечная и печеночная недостаточность,
- Интоксикация сердечными гликозидами,
- Предсердно-желудочковая блокада II-III степеней и острые блокады ножек пучка Гиса, бронхиальная астма и тяжелая эмфизема, миастения.
- Нельзя принимать кормящим матерями и с очень большой осторожностью только при серьезных показаниях назначать беременным.

## Хинидина сульфат

- Таблетки 200 мг.
- Вводят внутрь 3-4 раза в день.
- Хорошо всасывается.

# ПРОКАИНАМИД

- Выпускается в таб. по 0,25 и в амп. по 5 мл 10% раствора, а также во флаконах по 10 мл 10% раствора) является таким же сильным и универсальным противоаритмическим средством как и хинидин.

# ПРОКАИНАМИД

- Препарат является производным новокаина и истинным противоаритмическим средством.
- Подобно хинидину, препарат понижает автоматизм и увеличивает порог возбудимости миофибрилл, удлиняет рефрактерный период и замедляет проводимость импульса по проводящей системе предсердий, через атриовентрикулярный узел и в желудочках сердца.
- Новокаинамид, в зависимости от показаний, может назначаться внутрь, внутривенно, внутримышечно.

# ПРОКАИНАМИД

- В этой связи, препарат используют при предсердных и желудочковых аритмиях и экстрасистолиях.
- Однако, согласно клиническим данным, препарат преимущественно подавляет желудочковые экстрасистолы, а также проведение возбуждения по дополнительным, аномальным путям.

# ПРОКАИНАМИД
# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.

- Прокаинамиду также свойственен ганглиоблокирующий эффект (поэтому при приеме этого препарата артериальное давление снижается), поэтому в положении стоя у большинства больных прием препарата может вызвать коллапс.
- Подобно хинидину, новокаинамид ухудшает сократимость миокарда, поэтому препарат вводят совместно с незначительными дозами сердечных гликозидов.

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.

- Головная боль, отеки, озноб, лихорадка,
- Гематологические - нейтропения, тромбоцитопения или гемолитическая анемия, тяжелый агранулоцитоз, в 20-25% приводящий к смертельному исходу.
- Возможны нервно-психические расстройства - бред, психозы, галлюцинации, головокружение, слабость.
- Синдром системной красной волчанки отмечается при длительном приеме прокаинамида и чаще у больных с фенотипом медленного ацетилирования;
- Наблюдаются также желудочно-кишечные расстройства (анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея - в 3-4% случаев при приеме внутрь) и поражение печени.

## Противопоказания к применению :

- Наличие у больного атриовентрикулярной блокады II-III степени.
- Выраженная сердечная недостаточность.
- Шок.
- Коллапс.
- Повышенная чувствительность к прокаинамиду.
- Интоксикация сердечными гликозидами.

# Прокаинамид

- Производное ПАБК.
- Таблетки 500 мг.
- Раствор в ампулах 500 мг в 5 мл.
- Вводят внутрь и в/в 3-4 раза в сутки.
- Хорошо всасывается.
- Метаболизируется в печени, выделяется с мочой.

# Дизопирамид

- Производное пиридина.
- Капсулы по 100 мг.
- Вводят внутрь 4 раза в день.
- По механизму действия сходен с хинидином.

Отличие от хинидина:

- Сильнее угнетает сокращения сердца.
- Не блокирует α-АР.
- Слабее блокирует М-ХР.

# СРЕДСТВА, УСКОРЯЮЩИЕ РЕПОЛЯРИЗАЦИЮ, класс IB

По ряду фармакодинамических характеристик эти препараты существенно отличаются от препаратов группы хинидина :

- уменьшают рефрактерный период;
- не изменяют скорость проведения импульса, либо повышают ее;
- не оказывают отрицательного инотропного действия.

# Средства устраняющие тахиаритмии

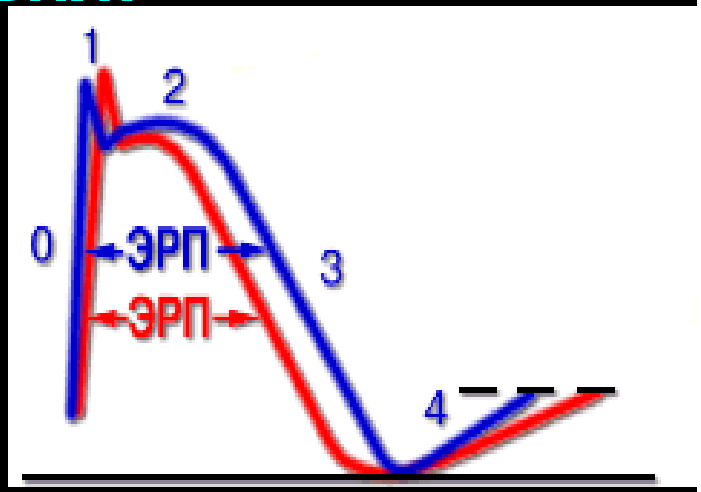
## (по классификации В. Вилсону в модификации Д. Харрисона)

| I класс: блокаторы натриевых каналов | | |
|---|---|---|
| ***I A подкласс*** | ***I B подкласс*** | ***I C подкласс*** |
| Ø*Хинидин*<br>Ø*Прокаинамид* | Ø*Лидокаин*<br>Ø*Фенитоин* | Ø*Пропафенон*<br>Ø*Этацизин*<br>Ø*Аллапинин*<br>Ø*Этмозин* |
| **II класс: бета-адреноблокаторы** | **III класс: блокаторы калиевых каналов** | **IV класс: блокаторы кальциевых каналов** |
| Ø*Пропранолол*<br>Ø*Метопролол*<br>Ø*Атенолол* | Ø*Амиодарон*<br>Ø*Соталол*<br>Ø*Бретилия тозилат* | Ø*Верапамил*<br>Ø*Дилтиазем* |

## ЛИДОКАИН (Lidocainum; вып. в таб. и драже по 0,25, а также в амп. по 2 мл 2% и 10% раствора)

- Ведущий препарат скорой помощи.
- Производное ацетанилина.
- Раствор в ампулах 400 мг в 100 мл.
- Вводят в/в 1 мг/кг.
- Метаболизируется в печени.
- Выводится с мочой.

# ЛИДОКАИН. Механизм действия:




- **Лидокаин замедляет скорость быстрой деполяризации (фаза 0) волокон Пуркинье в меньшей степени, чем хинидин *(Тормозят проникновение ионов натрия и кальция внутрь клетки по «быстрым» каналам).***
- **Лидокаин замедляет диастолическую деполяризацию (фаза 4) (*Понижая проницаемость клеточной мембраны для ионов натрия по «медленным каналам» автоматических клеток*).**
- **Лидокаин ускоряет реполяризацию (фаза 3) и уменьшая ЭРП (*увеличивая мембранную проницаемость для ионов калия, облегчая их выход из клетки*).**

# ЛИДОКАИН

- **способность *уменьшать длительность потенциала действия*, что способствует распространению импульса из синусового узла. Спонтанная деполяризация в эктопическом очаге не успевает достичь порога, необходимого для возникновения в нем потенциала действия;**
- **лидокаин *не ослабляет силу сокращения миокарда* и *не нарушает проведение возбуждения* по проводящей системе сердца, в том числе и через АВ-узел;**

# ЛИДОКАИН

- препарат малотоксичен, действует кратковременно, и поэтому, при его использовании практически не бывает передозировок;
- лидокаин обладает небольшим коронарорасширяющим и калийсберегающим эффектами.
- На ЭКГ не увеличивает длительность интервала P-Q и комплекса QRS.
- На ЭКГ не уменьшает длительность интервала Q-T.

# ЛИДОКАИН

- Таблетированная лекарственная форма лидокаина используется редко в силу того, что большая часть препарата (75%) разрушается в печени, поэтому препарат вводят в вену, иногда в мышцу.
- Метаболизируется в печени с образованием токсичных метаболитов (моноэтилглицин-ксиламида и глицинксиламида).
- При длительной инфузии лидокаина из-за его быстрого распределения и биотрансформа-ции в печени плато концентрации в крови возникает через 6-9 часов и именно в это время чаще всего возникают нежелательные побочные эффекты.

# ЛИДОКАИН

**Побочные эффекты.**

- **Редкие нежелательные реакции:**
- **Головная боль;**
- **Раздвоение сознания;**
- **Сонливость;**
- **Парестезии;**
- **Снижение АД (блокада симпатических ганглиев);**
- **Психоз, судороги, кома.**

# ЛИДОКАИН

Показания к применению:

- **Лидокаин используют при ургентных ситуациях, особенно при остром инфаркте миокарда,**
- **При политропной тахиаритмии, например, при интоксикации сердечными гликозидами.**
- **Желудочковая пароксизмальная тахикардия и экстрасистолия.**

# Фенитоин

- Производное гидантоина.
- Относится к противоэпилептическим и ПАП класс 1В.
- Действие этого препарата аналогично таковому лидокаина.
- Применяют при передозировке сердечных гликозидов.
- Раствор в ампулах 250 мг в 5 мл.
- Вводят в/в 3-5 мг/кг.
- Официнальный препарат выпускается в таб. по 0,117

# Фенитоин

- Не снижает инотропное действие сердечных гликозидов (повышение силы сердечных гликозидов);
- Практически не угнетает АВ проводимость и сократимость.

## Фенитоин

Побочные эффекты:

- Атаксия,
- Нистагм,
- Нарушения психики,
- Артралгии,
- Брадикардия,
- Гипотония.
- При длительном использовании препарата возможны диспепсия, гиперплазия десен, анемия, остеопатия.

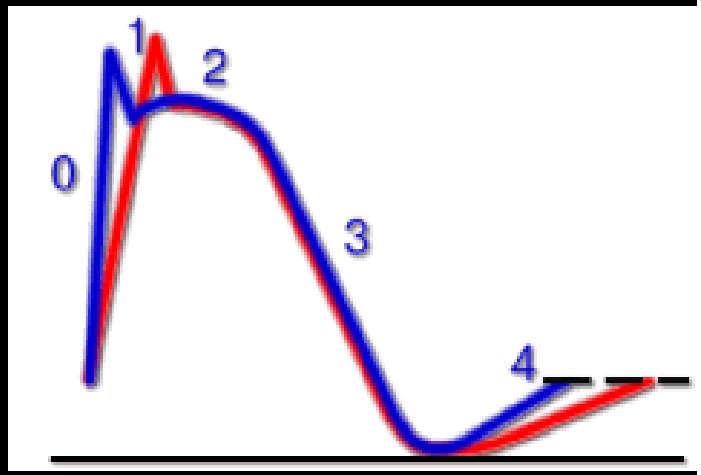
# Средства устраняющие тахиаритмии

## (по классификации В. Вилсону в модификации Д. Харрисона)

| I класс: блокаторы натриевых каналов | | |
|---|---|---|
| ***I A подкласс*** | ***I B подкласс*** | ***I C подкласс*** |
| Ø*Хинидин*<br>Ø*Прокаинамид* | Ø*Лидокаин*<br>Ø*Фенитоин* | Ø*Пропафенон*<br>Ø*Этацизин*<br>Ø*Аллапинин*<br>Ø*Этмозин* |
| **II класс: бета-адреноблокаторы** | **III класс: блокаторы калиевых каналов** | **IV класс: блокаторы кальциевых каналов** |
| Ø*Пропранолол*<br>Ø*Метопролол*<br>Ø*Атенолол* | Ø*Амиодарон*<br>Ø*Соталол*<br>Ø*Бретилия тозилат* | Ø*Верапамил*<br>Ø*Дилтиазем* |

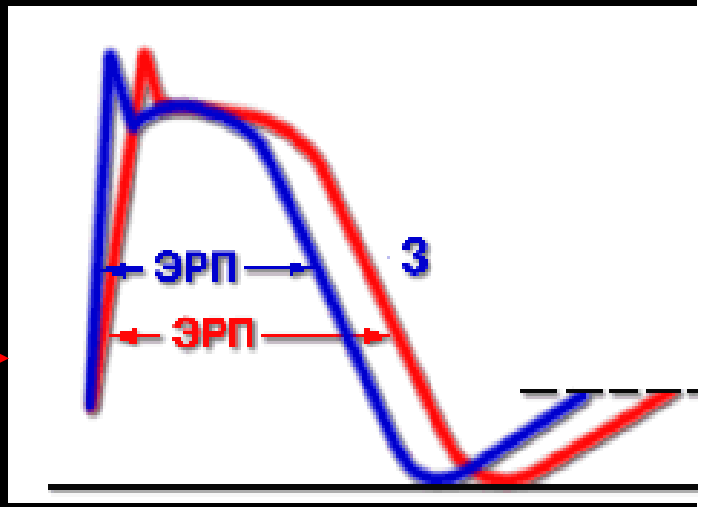
# ПАП, класс IC

- **Механизм данной группы похож на механизм ПАС IA и отличается тем что *не влияет на мембранную проницаемость для ионов калия (Фаза 2).***




- **Блокируют натриевые каналы и замедляет деполяризацию (фазы 0 и 4);**

**ПАП IA**



# ПАП, класс IC

Дополнительная активность:

- Пропафенон – β-адреноблокирующая активность, блокирует Са каналы;
- Этацизин – М-холиноблокирующая активность.

# Основные эффекты

- Сильно снижает скорость деполяризации в фазу 4, угнетает автоматизм.
- Сильно снижает скорость быстрой деполяризации (фаза 0). Угнетает проводимость в AV-узле, в волокнах Пуркинье, в добавочном пучке Кента.
- Увеличивает рефрактерный период.
- Снижает сократимость миокарда.

# Аллапинин

- **Гидробромид алкалоида лаппаконитина (с примесью сопутствующих алкалоидов), получаемый из травы аконита белоустого *Aconitum leucostomum Worosch.* и корневищ с корнями борца северного (борца высокого) *Aconitum eptentrionale Koelle (A. excelsum Reichenb.)* сем. лютиковых *(Ranunculaceae)*.**

# Аллапинин

**Фармакологическое действие.**

- Антиаритмический препарат класса I, блокирует быстрые натриевые каналы мембран кардиомиоцитов.
- Вызывает замедление AV и внутрижелудочковой проводимости, укорачивает эффективный и функциональный рефрактерный период предсердий, AV узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье.

- Не влияет на продолжительность интервала QT, проводимость по AV узлу в антеградном направлении, ЧСС и АД, сократимость миокарда (при исходном отсутствии явлений сердечной недостаточности).
- Не угнетает автоматизм синусового узла.
- Не оказывает отрицательного инотропного и гипотензивного действия.

- Фармакологический эффект: *Антиаритмическое, местноанестезирующее, седативное.*

# Аллапинин

**Фармакокинетика.**

- Биодоступность составляет 40%, имеет эффект первого прохождения через печень, проникает через ГЭБ.
- Выводится почками возможно удлинение T1/2 при длительном применении, при хронической почечной недостаточности — в 2–3 раза, циррозе печени — в 3–10 раз.
- Vd при приеме внутрь — 690 л.
- При приеме внутрь эффект развивается через 40–60 мин, достигает максимума через 4–5 ч и продолжается 8 ч и более.

# Аллапинин

**Показания.**

- наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия;
- пароксизмы мерцания и трепетания предсердий;
- пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (в т.ч. при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW);
- пароксизмальная желудочковая тахикардия (при отсутствии органических поражений сердца).

# Аллапинин

**Противопоказания.**

- повышенная чувствительность к препарату;
- синоатриальная блокада;
- AV блокада II и III степени (без кардиостимулятора);
- кардиогенный шок;
- блокада правой ножки пучка Гиса, сочетающаяся с блокадой одной из ветвей левой ножки;
- блокада внутрижелудочковой проводимости;
- выраженная артериальная гипотензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (≥1,4 см);
- наличие постинфарктного кардиосклероза;
- выраженные нарушения функции печени или почек;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

# Аллапинин

**Побочные действия.**

- Головокружение, головная боль, ощущение тяжести в голове, гиперемия лица, атаксия, диплопия; аллергические реакции. При длительном применении возможно появление синусовой тахикардии.
- Возможны нарушения внутрижелудочковой и AV проводимости, аритмогенное действие, изменения на ЭКГ — удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS.

**Взаимодействие.**

- Индукторы микросомальных ферментов печени снижают эффективность, повышают риск развития токсических эффектов.
- Антиаритмические средства других классов повышают риск аритмогенного действия. Усиливает эффект недеполяризующих миорелаксантов.

# Аллапинин

**Способ применения и дозы.**

- *Внутрь*, запивая водой.
- По 25 мг (1 табл.) 3 раза в день;
- при отсутствии эффекта — по 50 мг (2 табл.) 3–4 раза в день.
- Высшая разовая доза — 0,15 г, суточная — 0,3 г.
- Начало действия после разового приема — через 40–60 мин, общая продолжительность действия — свыше 8 ч.

# Этацизин

- Блокирует натриевые каналы, уменьшает амплитуду и замедляет процессы инактивации и реактивации быстрого натриевого тока.
- Блокирует вход ионов кальция по медленным каналам.
- Обладает β-адреноблокирующей активностью
- Оказывает отрицательное инотропное действие, обладает местноанестезирующей и спазмолитической активностью.

# Этацизин

- При приеме внутрь биодоступность составляет лишь около 20% (эффект «первого прохождения» через печень)
- В условиях в/в введения, Т1/2 — 100 мин, объем распределения — 144 л
- Биотрансформируется с образованием активных метаболитов.
- Выводится почками в виде метаболитов.
- Антиаритмический эффект обычно развивается в течение 1–2 дней.

# Этацизин

**Применение.**

- наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия,
- пароксизмы мерцания и трепетания предсердий;
- желудочковая и наджелудочковая тахикардия, в т.ч. при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

**Противопоказания.**

- Гиперчувствительность, выраженные нарушения проводимости (в т.ч. синоатриальная блокада, AV блокада II и III степени при отсутствии искусственного водителя ритма, нарушение внутрижелудочковой проводимости), выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, наличие постинфарктного кардиосклероза, кардиогенный шок, выраженная артериальная гипотензия, хроническая сердечная недостаточность II и III функционального класса, одновременный прием ингибиторов МАО, одновременное применение с другими антиаритмическими средствами IC (морацизин, пропафенон, лаппаконитина гидробромид) и IA класса (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин), любые формы нарушения ритма сердца в сочетании с блокадами проведения по системе Гиса-Пуркинье, почечная/печеночная недостаточность, беременность, грудное вскармливание, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

# Этацизин

**Побочные действия.**

- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* остановка синусного узла, AV блокада, нарушение внутрижелудочковой проводимости, снижение сократимости миокарда, уменьшение коронарного кровотока, аритмия (проаритмогенное действие наиболее вероятно после перенесенного инфаркта миокарда и при других видах сердечной патологии, приводящей к снижению сократимости мышцы сердца и развитию сердечной недостаточности), изменения на ЭКГ (удлинение интервала PQ, расширение зубца P и комплекса QRS).
- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головокружение, головная боль, пошатывание при ходьбе или поворотах головы, сонливость, диплопия, нарушение аккомодации.

# Этацизин

**Передозировка.**

- *Симптомы:* удлинение интервала PR и расширение комплекса QRS, увеличение амплитуды зубца Т, брадикардия, синоатриальная и AV блокада, асистолия, пароксизмы полиморфной и мономорфной желудочковой тахикардии, снижение сократимости миокарда, стойкое снижение АД, головокружение, затуманенность зрения, головная боль, желудочно-кишечные расстройства.
- *Лечение:* симптоматическая терапия; для лечения желудочковой тахикардии не следует использовать антиаритмические средства IA и IC классов; натрия гидрокарбонат способен устранить расширение комплекса QRS, брадикардию и артериальную гипотензию.

# Этацизин

**Способ применения и дозы.**

- Внутрь, начальная доза — по 50 мг 2–3 раза в сутки; при недостаточном клиническом эффекте дозу увеличивают (под обязательным контролем ЭКГ) до 50 мг 4 раза в сутки (200 мг) или 100 мг 3 раза в сутки (300 мг). После достижения клинического эффекта возможно уменьшение дозы до поддерживающей (минимальная эффективная доза и длительность курса подбираются индивидуально).

- В/в медленно (только в стационаре при мониторировании ЭКГ и АД): 0,3–0,6 мг/кг (предварительно разводят в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида), возможно повторное введение через 6 ч.

# Пропафенон

- Ингибирует быстрые натриевые каналы, вызывая выраженное уменьшение максимальной скорости деполяризации.
- Обладает местноанестезирующим и адреноблокирующим эффектами, свойствами антагониста кальция.
- Оказывает прямое мембраностабилизирующее действие на миокардиоциты.
- Снижает интенсивность реполяризации и замедляет проведение в предсердиях, AV узле и особенно в системе Гиса — Пуркинье.
- При наличии дополнительных путей удлиняет их рефрактерный период и полностью блокирует проведение возбуждения как в антероградном, так и в ретроградном направлении.
- Удлиняет эффективный рефрактерный период в AV узле и желудочках.

# Пропафенон

- Абсорбция при приеме внутрь почти полная.
- Значимо выражен эффект «первого прохождения» через печень, поэтому абсолютная биодоступность составляет 3,4–10,6%.
- Почти полностью (85–97%) связывается белками плазмы и внутренних органов (печень, легкие и др.).
- Биотрансформация в печени осуществляется при участии Р450 цитохромной системы.
- Действие начинается через 1 ч после приема внутрь, достигает пика через 2–3 ч и длится 8–12 ч.

# Пропафенон

**Применение.**

- Устойчивая желудочковая тахикардия, угрожающие жизни желудочковые аритмии, в т.ч. у пациентов с дополнительными путями проведения возбуждения (WPW-синдром, синдром Клерка — Леви — Кристеско).

# Пропафенон

**Противопоказания.**

- кардиогенный шок,
- рефрактерная сердечная недостаточность,
- синусовая брадикардия,
- слабость синусного узла,
- артериальная гипотензия,
- нарушения проводимости (синоатриальная, AV блокада II–III ст., блокада ножек пучка Гиса),
- миастения,
- выраженный электролитный дисбаланс,
- бронхоспазм,
- тяжелые обструктивные заболевания легких,
- нарушение функции печени или почек,
- беременность,
- кормление грудью.

# Пропафенон

**Побочные действия.**

- Головокружение, головная боль, слабость, нечеткость зрения, экстрапирамидные нарушения, кома, спутанность сознания, потеря памяти, судороги, шум в ушах, тошнота, рвота, расстройства вкусовой чувствительности.
- анорексия, запор, диспепсия, поражение печени с повышением уровня трансаминаз, холестаз.
- одышка, бронхоспазм, остановка дыхания.
- брадикардия, снижение АД, нарушение внутрижелудочковой проводимости, сердечная недостаточность, стенокардия, сердцебиение, AV блокада I степени, расширение комплекса QRS, желудочковая экстрасистолия, трепетание предсердий, AV диссоциация, слабость синусного узла, остановка сердца.
- Агранулоцитоз, анемия, геморрагические высыпания, нейтропения, удлинение времени кровотечения, лейкопения, тромбоцитопения, появление антинуклеарных антител.
- Электролитные нарушения.
- Импотенция.

# Пропафенон

**Способ применения и дозы.**

- *В/в капельно, внутрь* (после еды, с небольшим количеством жидкости). Обычная начальная доза внутрь — 150 мг 3 раза/сутки, в дальнейшем возможно ее увеличение (каждые 3–4 дня) до 225 мг 3 раза в сутки и даже до 300 мг 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза 1200 мг в 4 приема.
- Детям — в среднесуточной дозе 10–20 мг/кг в 3–4 приема.
- В/в 0,5 мг/кг, с последующим увеличением до 1–2 мг/кг, со скоростью 1 мг/мин.

# Этмозин

**Механизм действия:**

- Сочетает в себе характеристики всех III подгрупп блокаторов натриевых каналов (IA, IB, IC).

**Показания:**

- Тяжелые желудочковые аритмии
- Трепетание и мерцание предсердий

**Побочные эффекты:**

- Проаритмогенная активность
- Тахикардия
- Нарушения аккомодации (М-холиноблокирующая активность)
- Головокружение, онемение языка

# ПАП, класс IC

- Максимально выраженное аритмогенное действие.
- Максимально безопасен - пропафенон, действуют на весь миокард, но применяются только при желудочковых аритмиях, не купирующихся другими ЛП и угрожающих жизни.

- Таким образом, препараты ПАП I класса используют при желудочковых тахиаритмиях, экстрасистолиях, при пароксизмах суправентрикулярной и желудочковой тахикардии.

*Представители 3 подклассов отличаются и по ЭКГ:*

- **препараты I A подкласса удлиняют интервал QT, I B и I C - не изменяют;**
- **препараты I A и I C комплекс QRS уширяют, I B - не изменяют.**

В отношении отрицательного инотропного эффекта они также различаются:

- наиболее выражен он у препаратов подкласса I A
- и в меньшей степени - I B и I C.

# Средства устраняющие тахиаритмии

## (по классификации В. Вилсону в модификации Д. Харрисона)

| I класс: блокаторы натриевых каналов | | |
|---|---|---|
| ***I A подкласс*** | ***I B подкласс*** | ***I C подкласс*** |
| Ø*Хинидин*<br>Ø*Прокаинамид* | Ø*Лидокаин*<br>Ø*Фенитоин* | Ø*Пропафенон*<br>Ø*Этацизин*<br>Ø*Аллапинин*<br>Ø*Этмозин* |
| **II класс: бета-адреноблокаторы** | **III класс: блокаторы калиевых каналов** | **IV класс: блокаторы кальциевых каналов** |
| Ø*Пропранолол*<br>Ø*Метопролол*<br>Ø*Атенолол* | Ø*Амиодарон*<br>Ø*Соталол*<br>Ø*Бретилия тозилат* | Ø*Верапамил*<br>Ø*Дилтиазем* |

# ПАП II КЛАССА.
# БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

# Классификация b - адреноблокаторов

| Характеристика группы | Отдельные препараты и их особенности |
|---|---|
| **I поколение: несе-лективные b-блока-торы**<br><br>**Ia. Без собственной симпатомиметичес кой активности** | **–пропранолол (индерал, анаприлин, обзидан) – эталонный препарат; вследствие неравнозначного объема пресистемной элиминации (у разных людей она колеблется от 60 до 90%) требуется титрование первой дозы;**<br>**–надолол (коргард) – обладает длительным действием, улучшает функциональное состояние почек;** |
| **Ib.С собственной симпатомиметичес кой активностью** | **–пиндолол (вискен) – вследствие выраженной симпатомиметической активности не повышает выживаемости больных;**<br>**–окспренолол (тразикор);** |

# Классификация b - адреноблокаторов

| Характеристика группы | Отдельные препараты и их особенности |
|---|---|
| **II поколение: кардиоселективные b-блокаторы $b_1 / b_2$>10**<br><br>**IIa. Без собственной симпатомиметической активности** | **–Атенолол (тенормин, бетакард, тенолол) – эталонный препарат для лечения гипертонии, обладает длительным действием;**<br>**–метопролол (корвитол, эгилок, беталок, вазокардин) – наиболее часто используется для лечения сердечной недостаточности, обладает быстрым гипотензивным действием (в течение 15 минут), эталон для кардиоселективных b-блокаторов;**<br>**–бисопролол (конкор) – обладает длительным действием;**<br>**–талинолол (корданум) – обладает мембраностабилизирующей активностью**<br>**–бетаксолол (локрен, бетак) - наиболее длительно действующий препарат.** |
| **IIb.С собственной симпатомиметической активностью** | **–ацебутолол (сектраль, ацекор)** |

# Классификация b - адреноблокаторов

| | |
|---|---|
| III поколение: b-блокаторы с вазодилятирующей активностью<br><br>IIIa. Без собственной симпатомиметической активности | –лабеталол (трандат, альбетол) – неселективный b-блокатор, вазодилятирующий эффект связан с блокадой a-адренорецепторов; эффективность препарата невелика;<br>–карведилол (дилатренд, кредекс)- неселективный b-блокатор, вазодилятирующий эффект связан с блокадой $a_1$-адренорецепторов;<br>–небиволол (небилет) – обладает наиболее высокой селективностью ($b_1$ / $b_2$=288) и прямым вазодилятирующим действием, связанным с активацией выработки эндотелием сосудов оксида азота; обладает длительным эффектом и наибольшей безопасностью среди b-блокаторов, в отличие от других препаратов данного класса не вызывает отрицательного инотропного эффекта и не снижает толерантности к физическим нагрузкам; |
| IIIb. С собственной симпатомиметической активностью | –целипролол (селектол) – кардиоселективный b-блокатор, вазодилятирующий эффект связан с активацией $b_2$-адренорецепторов |

# Механизм действия β-адреноблокаторов

# ПАП II КЛАССА. БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Противоаритмическое действие бета-адреноблокаторов обусловлено комплексом различных механизмов действия :

- Блокирование соответствующих рецепторов миокарда приводит к торможению поступления ионов натрия в период спонтанной деполяризации (фаза 4).
- Торможение автоматизма в синусном узле и в эктопическом очаге.

# ПАП II КЛАССА. БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

β-Адреноблокаторы ослабляют стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и в связи с этим:

- снижают автоматизм синоатриального узла;
- снижают автоматизм и проводимость атриовентрикулярного узла;
- снижают автоматизм волокон Пуркинье.

# Показания к использованию β - адреноблокаторов

- ü Инфаркт миокарда;
- ü Стенокардия;
- ü ХСН;
- ü Артериальная гипертензия;
- ü Нарушение сердечного ритма (синусовая тахикардия, суправентрикулярная аритмия, включая пароксизмальную тахикардию, суправентрикулярную тахикардию, экстрасистолию, трепетание и мерцание предсердий, предсердную тахикардию).

# Показания к использованию β - адреноблокаторов

- Назначают при трепетании и мерцании предсердий, однако, препараты наиболее эффективны при суправентрикулярных аритмиях.
- Препараты также может применяться при желудочковых и предсердных пароксизмальных тахикардиях.
- При повышенном симпатическом тонусе (феохромоцитома, тиреотоксикоз) препараты бета-адреноблокаторов наиболее эффективны.

| Побочные эффекты b-блокаторов | |
|---|---|
| Обусловленные блокадой $b_2$-рецепторов | –бронхоспазм,<br>–повышение тонуса периферических сосудов,<br>–гипогликемия,<br>–повышение уровня холестерина в крови |
| Обусловленные блокадой $b_1$-рецепторов | –атриовентрикулярная блокада,<br>–сердечная недостаточность |
| Обусловленные блокадой $b_1$ и $b_2$ рецепторов | –влияние на ЦНС (только у липидорастворимых препаратов): нарушения сна, депрессия,<br>–постуральная гипотензия,<br>–импотенция (кроме небиволола),<br>–синдром отмены (кроме бетаксолола) |

# Средства устраняющие тахиаритмии

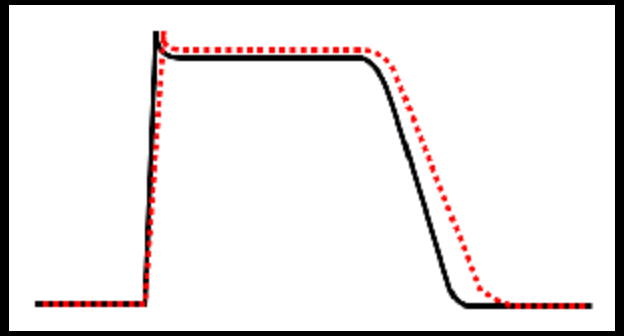
## (по классификации В. Вилсону в модификации Д. Харрисона)

| I класс: блокаторы натриевых каналов | | |
|---|---|---|
| ***I A подкласс*** | ***I B подкласс*** | ***I C подкласс*** |
| Ø*Хинидин*<br>Ø*Прокаинамид* | Ø*Лидокаин*<br>Ø*Фенитоин* | Ø*Пропафенон*<br>Ø*Этацизин*<br>Ø*Аллапинин*<br>Ø*Этмозин* |
| **II класс: бета-адреноблокаторы** | **III класс: блокаторы калиевых каналов** | **IV класс: блокаторы кальциевых каналов** |
| Ø*Пропранолол*<br>Ø*Метопролол*<br>Ø*Атенолол* | Ø*Амиодарон*<br>Ø*Соталол*<br>Ø*Бретилия тозилат* | Ø*Верапамил*<br>Ø*Дилтиазем* |

## ПАП III класса. СРЕДСТВА, ТОРМОЗЯЩИЕ РЕПОЛЯРИЗАЦИЮ (увеличивающие рефрактерность миокарда, блокаторы калиевых каналов)

- Амиодарон (кордарон);
- Соталол
- Бретилий (орнид);

# АМИОДАРОН



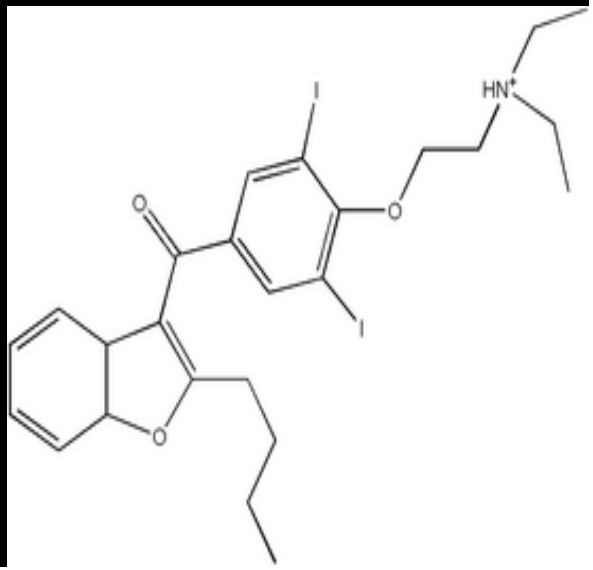
**Механизм действия:**

- **Амиодарон (кордарон)** блокирует калиевые каналы и замедляет процессы реполяризации в волокнах проводящей системы сердца. **В связи с этим амиодарон увеличивает длительность потенциала действия и, соответственно, эффективный рефрактерный период.**
- **Кроме того, амиодарон оказывает некоторое угнетающее влияние на** натриевые и кальциевые каналы.

# АМИОДАРОН (Amiodaronum; вып. в таб. по 0,2 и в амп. по 3 мл 5% раствора) - йодное производное бензофурана, содержащее 37, 2% йода

**Механизм действия:**

- **Обладает неконкурентными β-адреноблокирующими свойствами.**
- **Полностью блокирует в сердце глюкагоновые рецепторы;**
- **Поэтому амиодарон можно отнести не только к III, но и к Ia, II и IV классам противоаритмических средств.**



# Основные эффекты

- Увеличивает длительность реполяризации (фаза 3), длительность рефрактерного периода и ПД.
- Снижает автоматизм синусного узла и эктопических пейсмекеров.
- Снижает AV-проводимость.
- Расширяет сосуды, снижает АД.
- Увеличивает коронарный кровоток.

# Амиодарон

| Противоаритмическая активность | Антиангинальная активность |
|---|---|
| **Механизм** | |
| Ø Блок K-каналов<br>Ø Блок Na-каналов, Ca-каналов<br>Ø Блок β-АР | Ø Неконкурентный блок β-АР<br>Ø Антагонист глюкагона<br>Ø Блок Ca каналов |
| **Эффекты** | |
| Ø Удлинение ПД, ЭРП<br>Ø Снижение автоматизма, проводимости, возбудимости | Ø Снижение потребности в $O_2$<br>Ø Снижение ЧСС, АД<br>Ø Улучшение коронарного кровотока |

# АМИОДАРОН

- Накапливается в тканях. Имеет сложный метаболизм.
- Начало терапевтического действия при приеме внутрь - через 2-3 дня, максимальный эффект - через 2-3 месяца, после в/в введения - спустя несколько часов. $T_{1/2}$ - 26-107 дней.
- Его продолжительность колеблется от нескольких недель до месяцев.
- После прекращения приема препарата антиаритмический эффект может сохраняться в течение недель и месяцев, что необходимо учитывать при его повторном назначении.

# АМИОДАРОН

Показания к применению:

- Препарат показан при желудочковых аритмиях, особенно при хроническом лечении (в таблетированной форме),
- Используют при мерцательной аритмии как для купирования приступа, так и для поддерживающей терапии.
- У детей амиодарон особенно эффективен при суправентрикулярных аритмиях.

# АМИОДАРОН

*Отрицательные черты:*

- снижение силы сердечных сокращений;
- возможен АВ блок;
- экстракардиальные отрицательные черты (при длительном применении вызывает альвеолиты, пневмониты→фиброз легочной ткани)

# АМИОДАРОН

**Побочные эффекты :**

- **Длительность латентного периода непредсказуема.**
- **Препарат кумулирует в организме.**
- **Амиодарон накапливается в роговице в виде желто-коричневых гранул.**
- **Препарат оказывает действие на периферическую нервную систему (парестезии, тремор, атаксия, головная боль).**

# АМИОДАРОН

**Побочные эффекты :**

- **При приеме амиодарона, кожа (у 5% больных) приобретает серо-голубой оттенок, а у 25% больных наблюдаются фотодерматиты.**
- **Препарат оказывает влияние на синтез тироксина.**

# АМИОДАРОН

**Побочные эффекты :**

- **Опасные для жизни поражения легких - пневмониты (интерстициальные альвеолярные) возникают у 10-17% больных с желудочковой аритмией, принимавших препарат в дозе 400 мг/сут.**
- **Летальность достигает 10% в результате развития фиброза легких.**
- **При раннем обнаружении поражения легких осложнения могут подвергаться обратному развитию, если применяют симптоматические и стероидные препараты.**

# Амиодарон

- В молекуле содержится два атома йода.
- Раствор в ампулах 150 мл в 3 мл.
- Таблетки 200 мг.
- Вводят 2 раза в день.
- $T_{1/2}$ – 50 дней.

# **Бретилия тозилат** (Орнид)

**Механизм действия :**

- **Препарат блокирует калиевые каналы и замедляет процессы реполяризации в волокнах проводящей системы сердца.**
- **Угнетает проницаемость клеточной мембраны для ионов кальция (вход в клетку) этим препарат удлиняет процесс реполяризации клеточной мембраны и увеличивает ЭРП;**
- **Препарат является симпатолитиком:**
- **Обладает способностью уменьшать высвобождение катехоламинов из пресинаптических окончаний.**

# Бретилия тозилат

- Начало антиаритмического эффекта наблюдается через 6 часов, а начало первичного гипотензивного - через 20-30 минут после внутривенного введения препарата.
- Продолжительность эффекта - 12 часов.
- В экстренных ситуациях препарат вводят в вену, а в менее срочных - в мышцу.

# Бретилия тозилат

Показания к применению:

- желудочковые тахикардии и экстрасистолии, не поддающихся лечению другими препаратами.

# Соталол

- l-изомер является β-АБ.
- d-изомер ПАП, блокирующий К-каналы.
- Сходен с амиодароном.

# Средства устраняющие тахиаритмии

## (по классификации В. Вилсону в модификации Д. Харрисона)

| I класс: блокаторы натриевых каналов | | |
|---|---|---|
| ***I A подкласс*** | ***I B подкласс*** | ***I C подкласс*** |
| Ø*Хинидин*<br>Ø*Прокаинамид* | Ø*Лидокаин*<br>Ø*Фенитоин* | Ø*Пропафенон*<br>Ø*Этацизин*<br>Ø*Аллапинин*<br>Ø*Этмозин* |
| **II класс: бета-адреноблокаторы** | **III класс: блокаторы калиевых каналов** | **IV класс: блокаторы кальциевых каналов** |
| Ø*Пропранолол*<br>Ø*Метопролол*<br>Ø*Атенолол* | Ø*Амиодарон*<br>Ø*Соталол*<br>Ø*Бретилия тозилат* | Ø*Верапамил*<br>Ø*Дилтиазем* |

## ПАП IV КЛАССА. АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

- Препараты этого класса блокируют медленные входящие ионные кальциевые каналы, чем обеспечивается их антиаритмическое действие.
- Однако подобный эффект доказан только для верапамила и дилтиазема.
- К этому классу условно относят аденозин.

## Каналы трансмембранные, потенциалзависимые (поступление ионов кальция внутрь клетки)

- Кальциевые каналы L-типа,
- Кальциевые каналы T-типа,
- Кальциевые каналы P-типа,
- Кальциевые каналы M-типа,
- Кальциевые каналы R-типа.

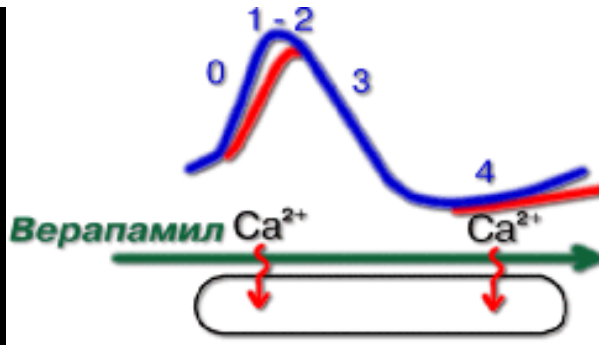
# Локализация потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа

*Потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа* **локализованы:**

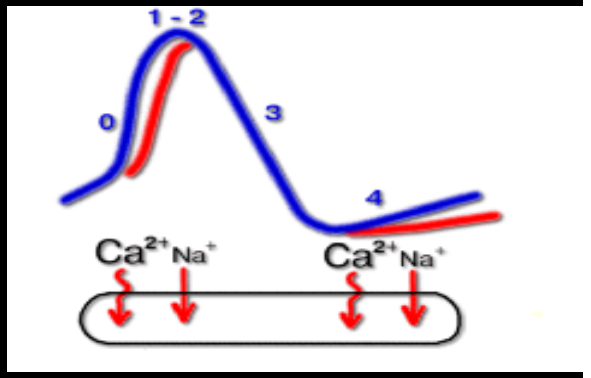
- **На поверхности цитоплазматической мембраны рабочих кардиомиоцитов миокарда;**
- **Клеток синусового и атриовентрикулярного узлов проводящей системы сердца,**
- **Клеток гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры.**

# Блокаторы кальциевых каналов

- Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) представляют собой лекарственные препараты - органические соединения избирательно блокирующие деятельность медленных потенциалзависимых кальциевых каналов L - типа, в результате чего ограничивается поступление $Ca^{2+}$ в клетку.




снижает автоматизм САУ (замедление фазы 4)




снижает проводимость (фаза 0) и автоматизм (фаза 4) АВУ

# Классификация блокаторов медленных кальциевых каналов L-типа (Toyoka T., Nayler W.G., 1996, с дополнением)

| Группа | I поколение | II поколение | | III поколение |
|---|---|---|---|---|
| | | II A (пролонгированные лекарственные формы) | II B (новые химические соединения) | |
| Дигидро-пиридины | Нифедипин | Нифедипин SR/GITS<br>Фелодипин ER<br>Никардипин ER<br>Исрадипин ER*<br>Нисолдипин ER* | Бенидипин<br>Фелодипин<br>Никардипин<br>Исрадипин<br>Манидипин<br>Нилвадипин<br>Нимодипин<br>Нисолдипин<br>Нитрендипин | Амлодипин<br>Лацидипин* |
| Бензотиа-зепины | Дилтиазем | Дилтиазем SR | Клентиазем* | |
| Фенилал-киламины | Верапамил | Верапамил SR | Анипамил*<br>Галлопамил* | |
| Дифенил-пиперазины* | Циннаризин* | | Флунаризин* | |

Примечание: SR и ER - замедленного высвобождения; GITS - гастроинтестинальная терапевтическая система; * - препараты, не упоминавшиеся в оригинальной классификации.

# Антиаритмическое действие

- Антиаритмическим действием из БМКК обладают только производные фенилалкиламина (верапамил) и бензотиазепина (дилтиазем) т.е. «кардиоселективные» БМКК.
- Их относят к IV классу антиаритмических средств по классификации E. Vaughan-Williams.

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Для верапамила и дилтиазема сердечно-сосудистые побочные эффекты связаны с их отрицательными хронотропным, дромотропным и инотропным эффектами:

- Отрицательный хронотропный эффект проявляется брадикардией вплоть до развития асистолии, особенно к этому побочному эффекту склонны больные с синдромом слабости синусового узла (СССУ).

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Для верапамила и дилтиазема сердечно-сосудистые побочные эффекты связаны с их отрицательными хронотропным, дромотропным и инотропным эффектами:

- Отрицательный батмотропный эффект проявляется в способности этих препаратов удлинять интервал PQ на ЭКГ вплоть до формирования атриовентрикулярных блокад (1 - 2 степеней).

- Отрицательный инотропный эффект может привести к усугублению имеющийся сердечной недостаточности, вплоть до развития отека легких.

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- При применении может отмечаться чрезмерное снижение АД— гипотензия с соответствующими клиническими проявлениями: головная боль, шум в ушах, обмороки (иногда в ортостазе).
- Факторами риска возникновения артериальной гипотензии являются:

- пожилой возраст,
- большая доза препарата,
- сублингвальный прием (под язык),
- высокая температура в помещении,
- прием препарата после физической нагрузки,
- комбинация с другими гипотензивными препаратами,
- сопутствующая сердечная недостаточность.

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- Побочные эффекты со стороны ЦНС — депрессия, сонливость, бессонница, повышенная усталость, парестезии.
- Побочные эффекты со стороны ЖКТ — запор (чаше при применении верапамила), диарея, анорексия, сухость во рту, тошнота, рвота.
- Аллергические реакции при повышенной чувствительности к препаратам.

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- Под толерантностью (привыканием) понимают ослабление эффекта препарата при регулярном его применении.
- Хорошо известно о возможности возникновения толерантности к нитратам, считается, что эффект БМКК остается стабильным на протяжении лечения.

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

## Синдром отмены блокаторов медленных кальциевых каналов

- Синдром отмены — это не просто прекращение действия лекарственного препарата после прекращения его приема, но и ухудшение состояния больного ниже уровня, зарегистрированного до начала терапии.

| Противопоказания к назначению БМКК | |
|---|---|
| Противо-показания | «Кардиоселективные» БМКК (фенилалкиламины и бензотиазепины) |
| Абсолютные | ü С-м слабости синусового узла.<br>ü Атриовентрикулярная блокада II, III степеней.<br>ü Выраженная дисфункция левого желудочка.<br>ü Кардиогенный шок.<br>ü Артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.).<br>ü Синдром WPW с антероградным проведением по дополнительным путям. |
| Относитель-ные | ü Дигиталисная интоксикация.<br>ü Комбинация с В – адреноблокаторами.<br>ü Комбинация с празозином, нитратами, хинидином, дизопирамидом (опасность развития резкой гипотонии).<br>ü Выраженная синусовая брадикардия (ЧСС менее 50).<br>ü Тяжелый запор |

# Влияние ПАП на функции кардиомиоцитов

| Препарат | Автома-тизм | Проводи-мость | Возбуди-мость | Сократи-мость | Рефрак-терность |
|---|---|---|---|---|---|
| Хинидин<br>Прокаинамид | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ |
| Лидокаин | ↓ | - | - | - | ↓ |
| Пропранолол | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ |
| Амиодарон | - | ↓ | ↓ | - | ↑ |
| Верапамил | ↓ | ↓ | - | ↓ | ↑ |

# Применение
# ПАП

# ПАП при наджелудочковых и желудочковых аритмиях

- Хинидин
- Прокаинамид
- Дизопирамид
- Пропафенон
- Амиодарон
- Соталол
- Пропранолол
- Метопролол

# ПАП при желудочковых аритмиях

- Лидокаин
- Фенитоин

# ПАП при наджелудочковых аритмиях

- **Верапамил**
- **Дигоксин**

# Лекарственные формы, пути введения, дозы ПАП

| Препарат | Лекарственная форма | Способ применения |
|---|---|---|
| Хинидина сульфат | Таб. 200 мг | ч/р 3 р/д |
| Прокаинамид | Таб. 500 мг | ч/р 4 р/д |
| Дизопирамид | Капс. 100 мг | ч/р4 р/д |
| Лидокаин | Амп. 400 мг-10 мл | в/в 1 мг/кг |

| Препарат | Лекарственная форма | Способ применения |
|---|---|---|
| Фенитоин | Амп. 250 мг-5 мл | в/в 5 мг/кг |
| Пропафенон | Таб. 300 мг<br>Амп. 70 мг-20 мл | ч/р 3 р/д<br>в/в |

# Гомеостаз калия

- Калий - все расчеты в мэкв
  - 10 мл 3% р-ра KCl
  - 3 г в 100 мл р-ра - 300 мг в 10 мл р-ра
- Перевод мг в мэкв – мг/молекулярный вес – мг/39
  - 300/39 = 8 мэкв

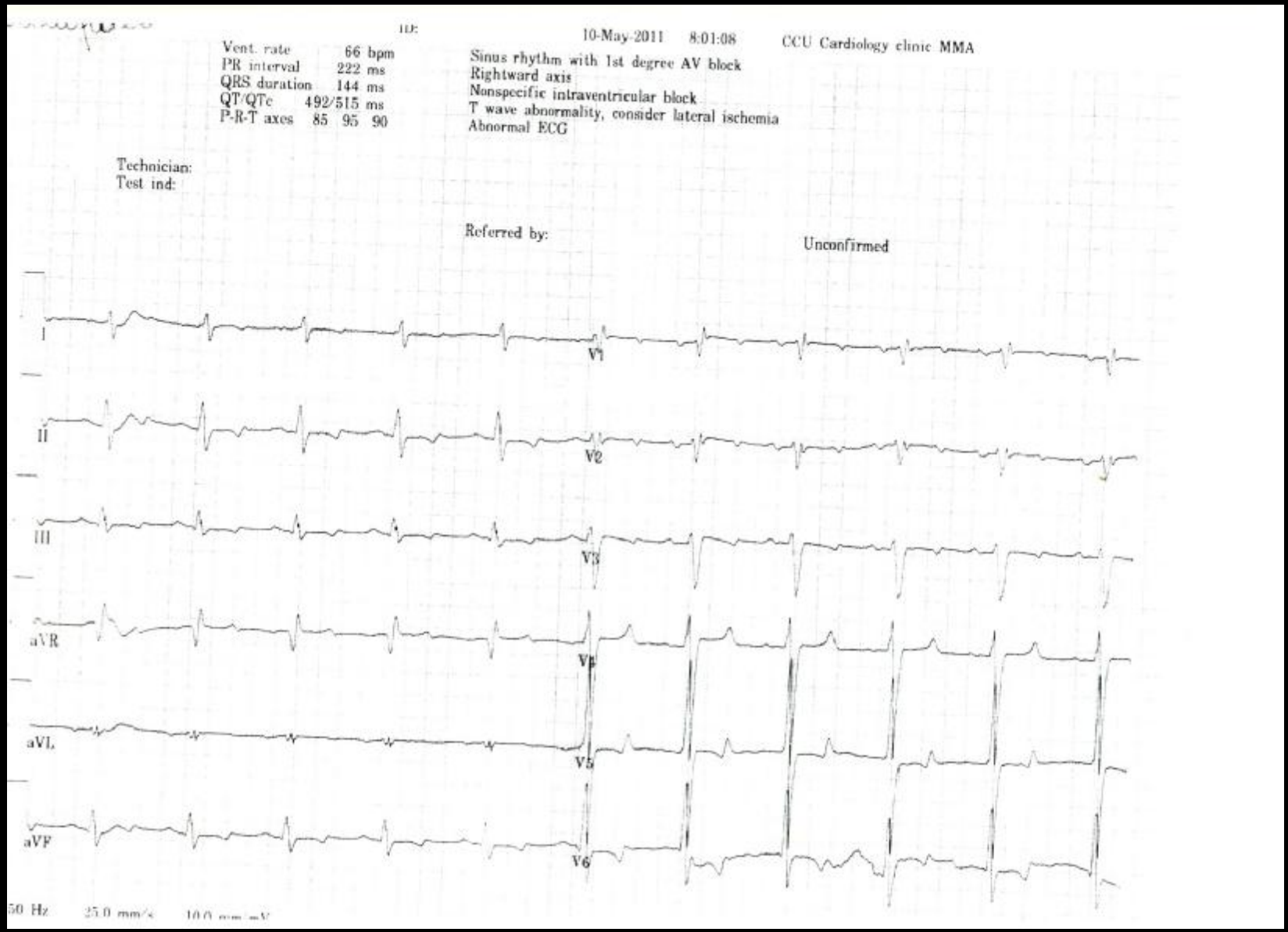
# Гомеостаз калия

- Суточная потребность – 50-100 мэкв
- 98% - внутриклеточный $К^+$
- 2% - внеклеточный $К^+$

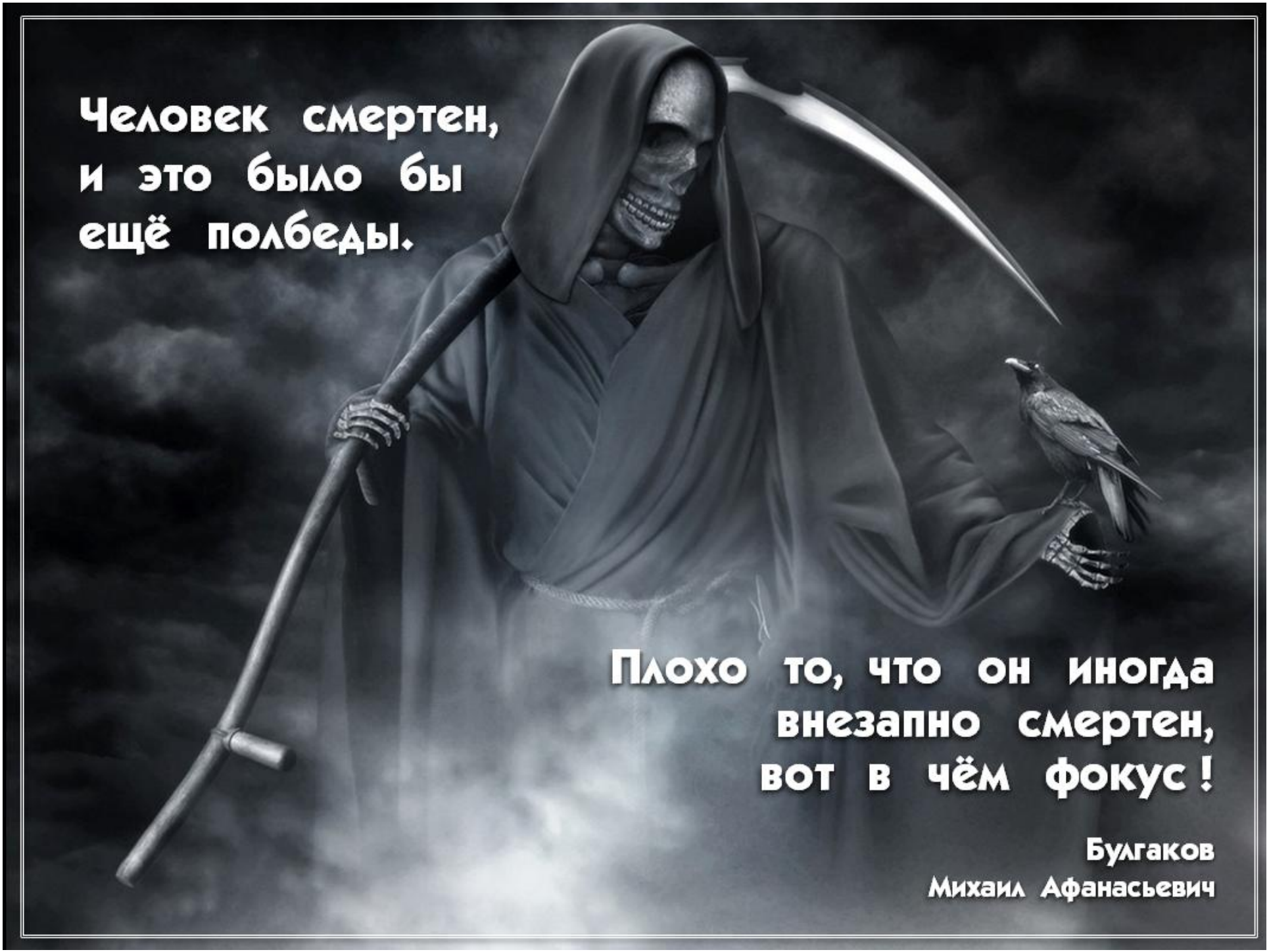
- $К^+$ плазмы – грубая оценка содержания всего $К^+$
- Дефицит калия до 3 ммол/л - 100-200 мэкв на 1 ммоль/л

# Принципы коррекции гипокалиемии

- Аспаркам – 4.5 мэкв $K^+$ в 1 таб.
- Панангин – 4.0 мэкв
- Калий-нормин – 13 мэкв
- 100 г кураги - 25 мэкв


ID:
10-May-2011 8:01:08
CCU Cardiology clinic MMA
Vent. rate 66 bpm
PR interval 222 ms
QRS duration 144 ms
QT/QTc 492/515 ms
P-R-T axes 85 95 90
Sinus rhythm with 1st degree AV block
Rightward axis
Nonspecific intraventricular block
T wave abnormality, consider lateral ischemia
Abnormal ECG
Technician:
Test ind:
Referred by:
Unconfirmed
I
II
III
aVR
aVL
aVF
V1
V2
V3
V4
V5
V6
50 Hz
25.0 mm/s
10.0 mm/mV

$K^{+}$ - 6.5 ммол/л


Человек смертен,
и это было бы
ещё полбеды.
Плохо то, что он иногда
внезапно смертен,
вот в чём фокус!
Булгаков
Михаил Афанасьевич