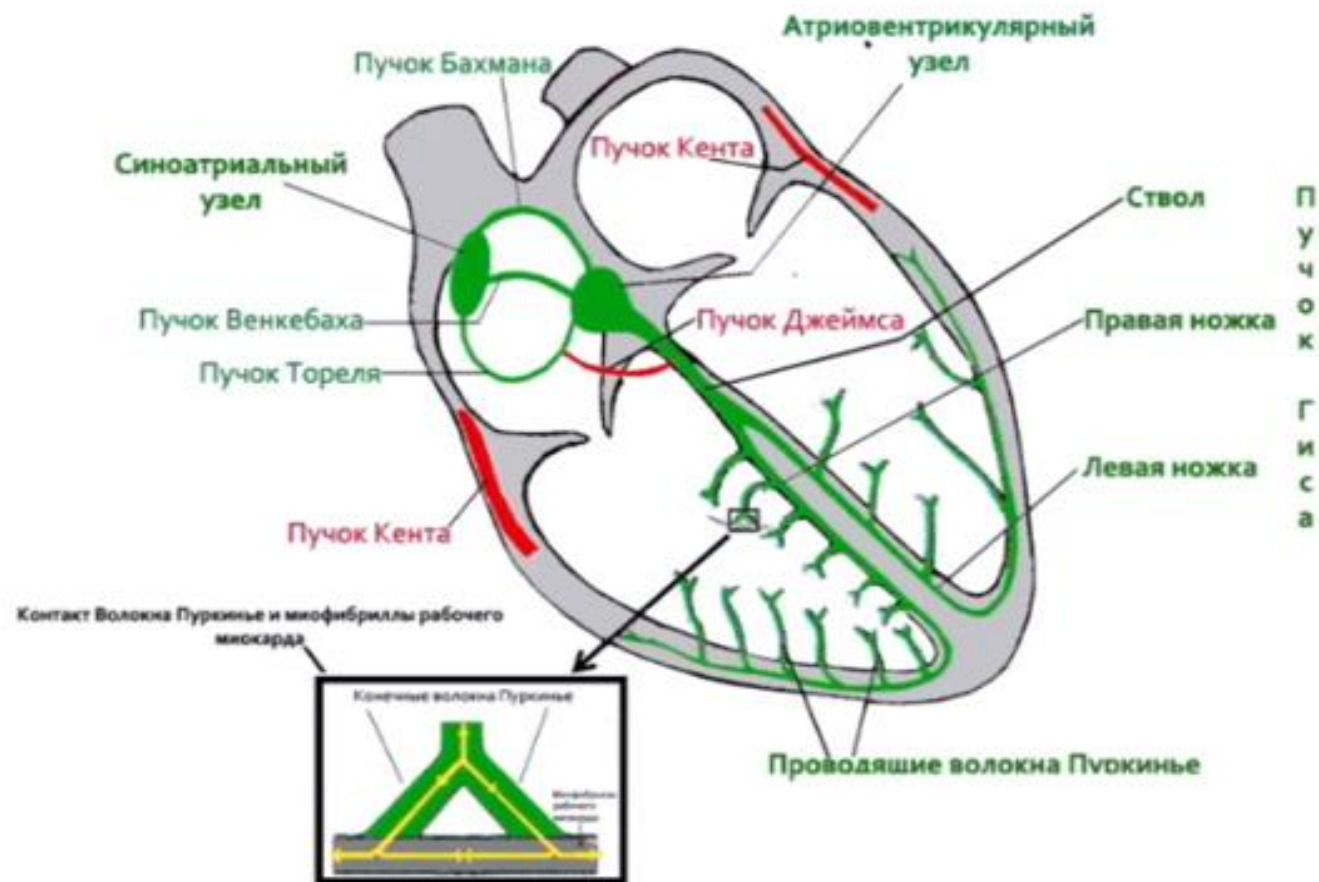




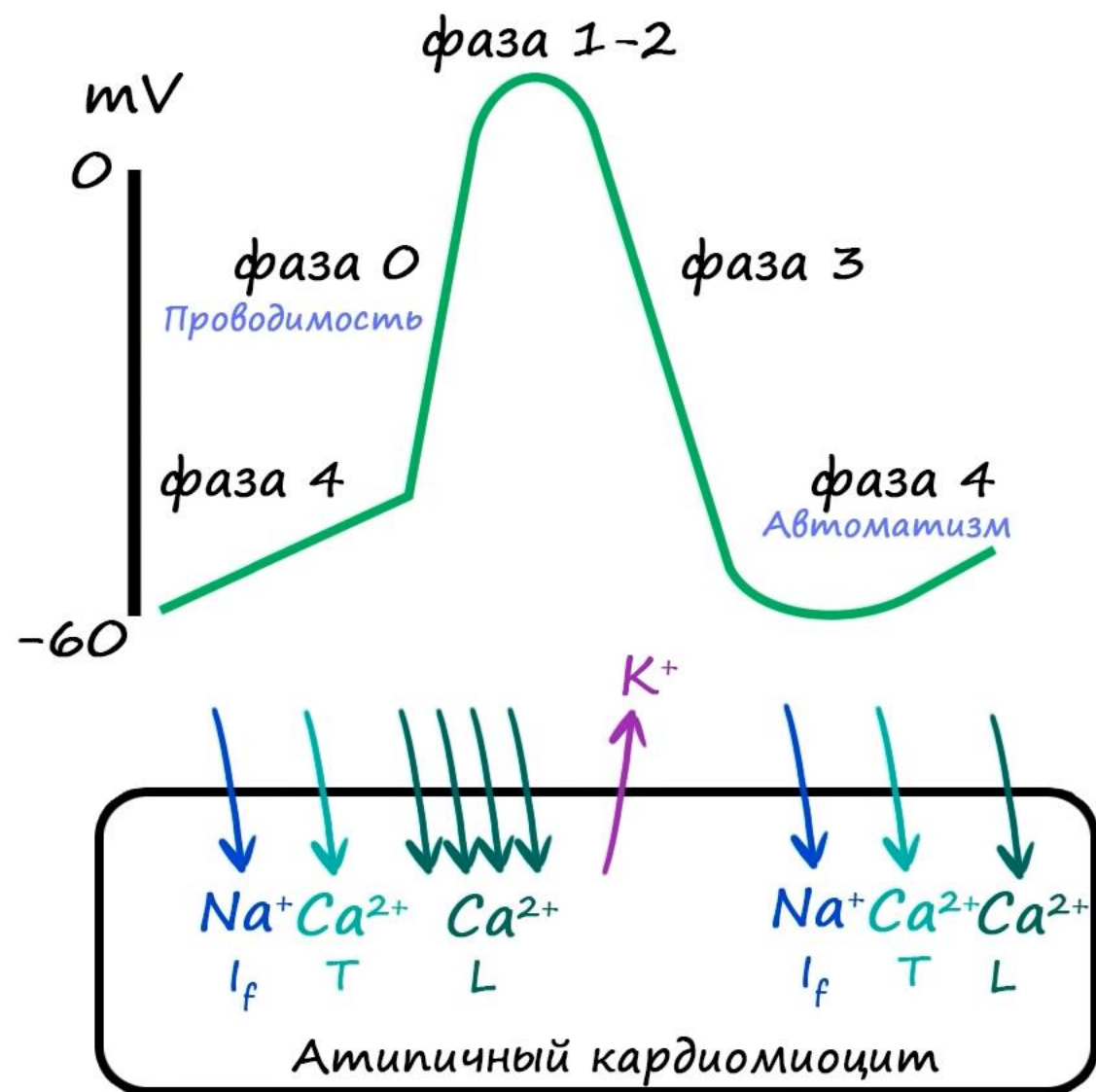
Клиническая фармакология антиаритмических лекарственных препаратов

Проводящая система сердца

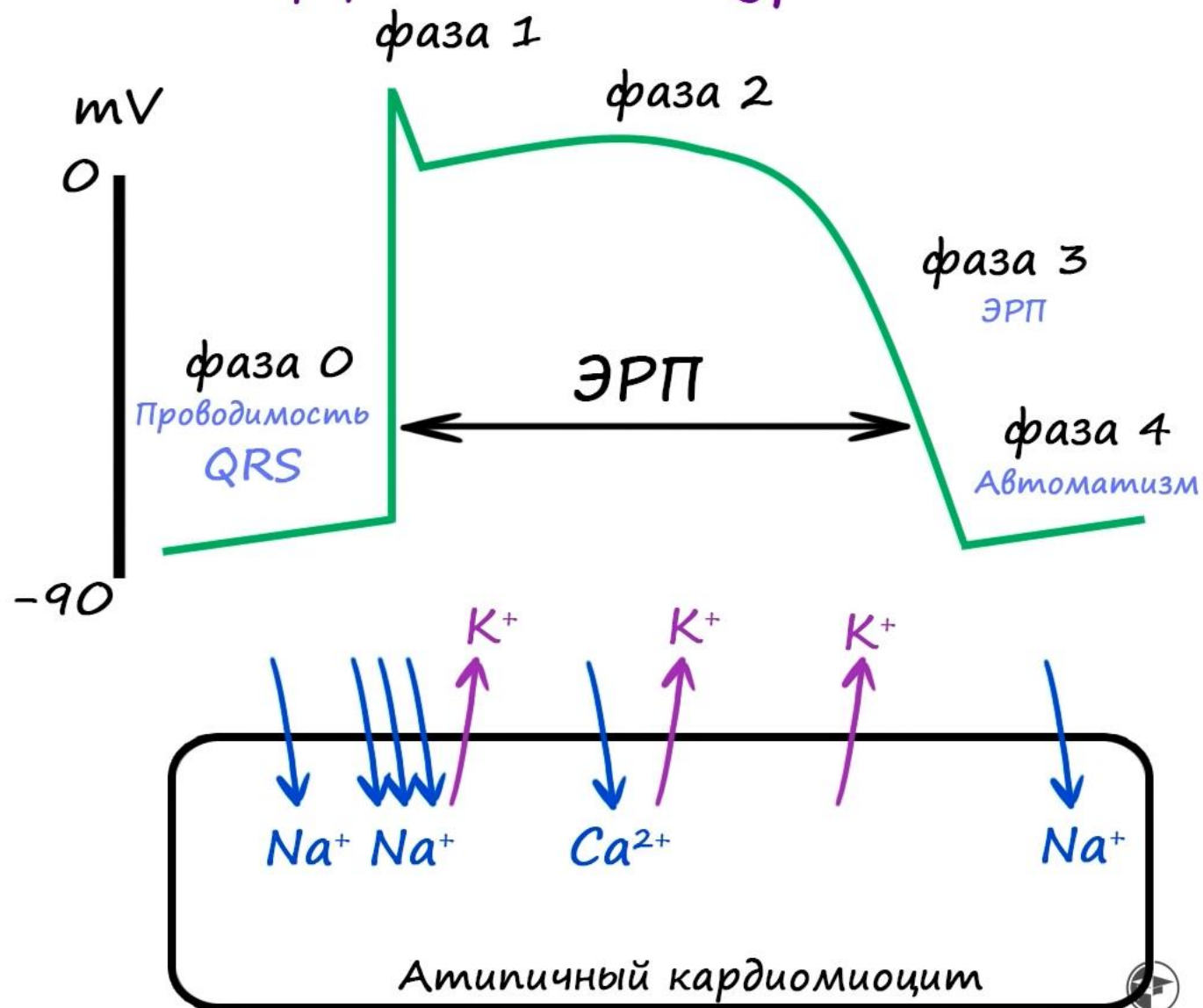


Электрофизиология сердца

ПД SA узла



ПД волокон Пуркинье



Классификация антиаритмических препаратов

(Vaughan Williams E., 1970; Singh B.N., 1972; Harrison D.C., 1979)

Класс I. Блокаторы «быстрых» натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)

Класс IA. Хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин

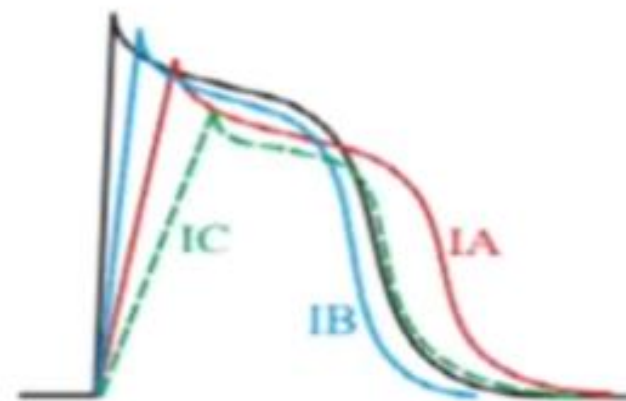
Умеренное замедление фазы 0 деполяризации. Замедляют скорость проведения возбуждения. Удлинляют реполяризацию

Класс IB. Лидокаин, мексилетин, тримекаин, дифенин

Минимальное подавление фазы 0 деполяризации в измененных тканях и нормальных тканях и проведения. Укорачивают реполяризацию

Класс IC. Флекаинид, энкаинид, этализин, морицизин, пропафенон, аллапинин

Выраженное замедление фазы 0 деполяризации и скорости проведения возбуждения. Оказывают малый эффект на реполяризацию



Классификация антиаритмических препаратов

(Vaughan Williams E., 1970; Singh B.N., 1972; Harrison D.C., 1979)

Класс II. Блокаторы β -адренергических рецепторов (β -адрено-блокаторы, β -АБ):
пропранолол, атенолол, метопролол
Оказывают симпатолитическое действие

Класс III. Блокаторы калиевых каналов: амиодарон, d,l-сotalол, дофетилид,
ибутилид, бретилий
Удлиняют реполяризацию

Класс IV. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов: верапамил, дилтиазем
Замедляют фазу 4 спонтанной деполяризации и замедляют проведение в тканях,
зависимых от кальциевых токов

Класс V. Другие

Блокаторы K-Na-АТФ-азы: дигоксин, дигитоксин

Мембраностабилизирующие и метаболики: препараты K^+ , препараты Mg^{++}

Активаторы аденозиновых рецепторов: АТФ (аденозин)



Сицилианский гамбит, 1991 г.: основные положения

- | | |
|------|--|
| I. | Нейрогуморальные воздействия и фармакологические средства действуют на три типа мишеней: ионные каналы, рецепторы и ионно-обменные системы |
| II. | При каждом виде аритмий есть лишь один параметр, воздействие на который приводит к антиаритмическому эффекту с минимальным побочным действием. Это так называемый уязвимый параметр (УП) |
| III. | Правильное определение УП и мишеней позволяет достигнуть максимального терапевтического действия с минимальными побочными действиями |

Сицилианский гамбит (Модифицировано по: Members of Sicilian Gambit, 1994)

Препараты	Каналы						Рецепторы				Насосы	Клинические эффекты			Изменения ЭКГ		
	Na			Ca	K	Ir	альфа	бета	M2	A1	Na-K, АТФаза	ФЛЖ	СР	ЭКВ	PQ	QRS	QT
	Б	Ср	М														
Лидокаин	○											→	→	●			↓
Мексилетин	○											→	→	●			↓
Токаинид	○											→	→	●			↓
Морацизин	Ⓢ											↓	→	○		↑	
Прокаинамид		Ⓐ			●							↓	→	●	↑	↑	↑
Дизопирамид		Ⓐ			●				○			↓	→	●	↑↓	↑	↑
Хинидин		Ⓐ			●		○		○			→	↑	●	↑↓	↑	↑
Пропафенон		Ⓐ						●				↓	↓	○	↑	↑	
Флекаинид			Ⓐ		○							↓	→	○	↑	↑	
Энкаинид			Ⓐ									↓	→	○	↑	↑	
Бепридил	○			●	●							?	↓	○			↑
Верапамил	○			●			●					↓	↓	○	↑		
Дилтиазем				●								↓	↓	○	↑		
Бретилиум					●		▣	▣				→	↓	○			↑
Соталол					●			●				↓	↓	○	↑		↑
Амиодарон	○			○	●		●	●				→	↓	●	↑		↑
Алинидин					●	●						?	↓	●			
Надолол								●				↓	↓	○	↑		
Пропранолол	○							●				↓	↓	○	↑		
Атропин									●			→	↓	●	↓		
Аденозин										□		?	↓	○	↑		
Дигоксин									□		●	↓	↓	●	↑		↓

Способность к блокированию: ○ – низкая; ● – средняя; ● – высокая; □ – Агонист; ▣ – Агонист/антагонист

Скорость блокирования: Б – быстрая; Ср – средняя; М – медленная

Ⓐ – блокатор в активированном состоянии; Ⓢ – блокатор в инактивированном состоянии

ФЛЖ – функция левого желудочка; СР – синусовый ритм; ЭКВ – экстракардиальные влияния

Противопоказания	I класс			II	III	IV
	A	B	C			
AV-блокада и/или блокада пучка Гиса	+	±	+	+	+	+
Декомпенсированная ХСН	+		+	+	+(кроме амиодарона)	+
Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность	+		+	±	+	
Повышенная чувствительность к препаратам	+	+	+	+	+	+
Коллапс, шок	+	±	+	+	+	+
Синдром WPW		+				+
СССУ	+	+	+	+	+	+
Патология щитовидной железы					+(амиодарон)	

АПП: основные нежелательные эффекты

Эффекты	I класс			II	III	IV
	A	B	C			
Аритмогенное действие	+	±	+	±	+	?
Гипотония	+	+		+	+	+
Усугубление ХСН	+		+	+	+	+
Расстройство ЦНС	+	+	+	+	+	
Расстройство ЖКТ	+	+	+		+	+
Холинергические эффекты	+					
Аллергические реакции	+	+			+	+
Волчаночно-подобный синдром	+				+	
Брадикардия, блокады	+	+	+	+	+	+
Бронхоспазм				+		
Пневмонит, нарушение функции щитовидной железы					+	

Антиаритмические препараты: проаритмический эффект

Частота проаритмогенных эффектов:

IA класс – 5–8 % (определенные); IB класс – 7–19 % (определенные);

IC класс – 12–20 % (определенные); II – 9% (возможные); III – 5%; IV – ? (Мазур Н.А.)

Факторы, предрасполагающие к развитию мономорфной ЖТ:

- постинфарктный кардиосклероз и другие органические поражения сердца
- желудочковая тахикардия в анамнезе
- хроническая сердечная недостаточность
- высокие дозы антиаритмиков IC класса (проаритмический эффект)

Факторы, предрасполагающие к развитию тахикардии «пируэт»:

наличие органического поражения сердца

- брадикардия
- частая ЖЭ, «пируэт» в анамнезе
- удлинённый интервал QT
- гипокалиемия, гипомагниемия
- терапия диуретиками
- женский пол, пожилой возраст



Антиаритмики IA класса: фармакокинетика

препарат	начало действия	C max	T _{1/2} , час	биодоступность	экскреция
хинидин (таб.)	30 мин	1- 1,5 час	4-6	70-80%	почечная
прокаинамид (инъек.)	1,5 - 3 мин	40-80 мин	2,5-4,5 11,0 – 20,0 (при ПН)	80%	почечная
дизопирамид (инъек./таб.)	3 – 5 мин 0,5 – 2 часа мин	0,5 – 3 час	4 - 10	83%	почечная/ ЖКТ (10%)



Антиаритмики IV класса: фармакокинетика

препарат	начало действия	C max	T _½ , ч	биодоступность	экскреция
лидокаин	-	45-90 с	1,5-2	15-35 %	с желчью, почками
мексилетин	30 мин	2-3 ч	10-14	90%	почечная (70-80%)
дифенин	зависит от дозы	8-12	22	< 50%	почечная, кишечная

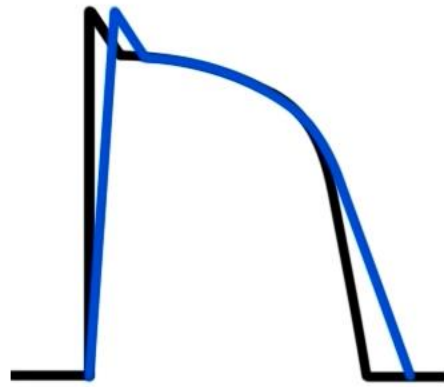


Антиаритмики IC класса: фармакокинетика

Препарат	начало действия	C max, ч	T _{1/2} , ч	биодоступность	экскреция
пропафенон	45 - 60 мин	1 - 3,5	2 - 10	16%	кишечная
этацизин	30 - 60 мин	2,5 - 3	2,5	40%	почечная
аллапинин	40 - 60 мин	1 - 1,2	1,5 - 2	40%	почечная

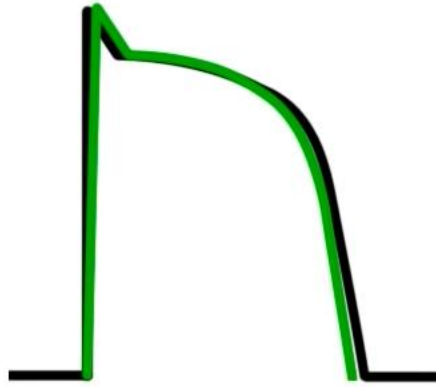
I класс: сравнительная характеристика

IA класс



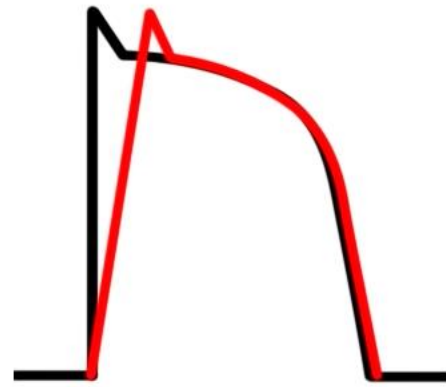
↓↑PQ, ↑QRS, ↑QT

IB класс



PQ, QRS, QT↓

IC класс



↑PQ, ↑↑↑QRS, QT

Скорость диссоциации комплекса "препарат-канал"

Средняя
> 1 сек

Быстрая
< 1 сек

Медленная
> 10 сек

Степень блокады Na-каналов напрямую зависит от ЧСС

Основные фармакокинетические показатели БАБ

Препарат	Липофильность	Биодоступность (%)	Период полужизни (час)	Выведение (%)	
				печенью	почками
Атенолол	-1	40-60	6-9	10	90
Ацебутолол	+2	20-60	3-4	60	40
Бетаксолол	+3	80-90	14-22	85	15
Бисопролол	+2	85-90	10-12	50	50
Карведилол	+3	22-24	6-7	100	0
Лабетолол	+3	60	3-6	100	0
Метопролол	+3	50	3-4	100	0
Надолол	-1	30	14-24	0	100
Небиволол	+2	12-96	10-44	60	40
Оксипренолол	+3	30-60	2-3	100	0
Пиндолол	+2	90-95	3-4	60	40
Пропранолол	+3	30	2-5	100	0
Соталол	-1	90-100	7-18	10	90
Тимолол	+3	70	4-5	80	20
Целипролол	+1	30-70	5-6	40	60



Антиаритмики III класса: фармакокинетика

препарат	начало действия	C max, ч	T _½	биодоступность	экскреция
амиодарон	-	3 - 7	4-21 (н.ф.) 25-110 (т.ф.) дней	30 - 68%	кишечная
соталол	1 час	2 - 3	15 час	90 – 100%	почечная
бретилиум	5 -15 мин	1 - 2	8 час	25-30%	почечная

Антиаритмики III класса: побочные эффекты

кардиальные эффекты	экстракардиальные эффекты
• проаритмический эффект (ЖТ типа torsade de pointes, ухудшение течения аритмии) • симптомные брадиаритмии • усугубление течения ХСН • артериальная гипотензия	• пневмониты • фотосенсибилизация • повышение уровня печеночных трансаминаз • кератопатия • гипо-, гипертиреоз • бессимптомное нарушение функции щитовидной железы



Антиаритмики IV класса: фармакокинетика

препарат	начало действия	C max, час	T _{1/2} , час	биодоступность	экскреция
верапамил	1-2 ч (per os) 1-5 мин (в/в)	1-2	3-7	20-35%	почечная кишечная (незначит.)
дилтиазем	2-3 ч	2-4	3-5	40%	с желчью почечная

Антиаритмики IV класса: побочные эффекты

кардиальные эффекты	экстракардиальные эффекты
• брадикардия • СА-, AV-блокада • артериальная гипотензия • появление/усугубление симптомов сердечной недостаточности	• запоры, тошнота, рвота • транзиторное нарушение функции печени • отеки лодыжек • гиперплазия десен при длительном использовании

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

