

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ III КЛАССА

В.Л. Кулик, И.Ю. Бурда, Н.В. Макиенко, О.А. Власенко, В.Н. Савченко
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Описана клиническая фармакология антиаритмических препаратов (ААП) III класса в рамках классификационной системы АТС. Представлена фармакокинетика и фармакодинамика препаратов. Рассмотрены показания к применению и особенности использования ААП III класса в терапевтической клинике. Расставлены акценты применения препаратов при различных нарушениях ритма. Даны основные противопоказания, особенности взаимодействия с другими лекарственными препаратами, побочные эффекты и симптомы передозировки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническая фармакология, антиаритмические препараты III класса

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ III КЛАСУ

В.Л. Кулік, І.Ю. Бурда, Н.В. Макієнко, О.О. Власенко, В.М. Савченко
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Описана клінічна фармакологія антиаритмічних препаратів (ААП) III класу в рамках класифікаційної системи АТС. Представлена фармакокінетика та фармакодинаміка препаратів. Розглянуто показання до застосування та особливості використання ААП III класу в терапевтичній клініці. Розставлено акценти застосування препаратів при різноманітних порушеннях ритму. Подано основні протипоказання, особливості взаємодії з іншими лікарськими засобами, побічні ефекти і симптоми передозування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: клінічна фармакологія, антиаритмічні препарати III класу

THE CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS CLASS III

V.L. Kulik, I.Yu. Burda, N.V. Makienko, O.A. Vlasenko, V.N. Savchenko
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

The clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs (AAD) class III in the classification system of ATS is described. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs are submitted. Indications for use and features of use of AAD class III in a therapeutic clinic are considered. AAD class III application in different rhythm disturbances is emphasized. The primary contraindications, emphases of interaction with other drugs, side effects and symptoms of overdose are given.

KEY WORDS: clinical pharmacology, antiarrhythmic drugs class III

Историческая справка

Амиодарон был синтезирован бельгийской компанией Labaz в 1961 году и представлен как антиангинальный препарат. Через несколько лет на основании информации об удлинении амиодароном фазы реполяризации потенциала действия (ПД), аргентинский терапевт Mauricio Rosenbaum начал применять его для лечения пациентов с суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями с выраженным положительным эффектом. Амиодарон, как высокоэффективный антиаритмический препарат (ААП) без

побочных эффектов, стал широко применяться в Европе, странах Южной Америки [1].

АТС классификация ААП III класса

CO1B D Антиаритмические препараты III класса

CO1B D01 Амиодарон

CO1B D02 Бретилий тозилат

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры антиаритмических препаратов III класса представлены в табл.

Таблица

Фармакокинетические параметры антиаритмических препаратов III класса

Показатель	Амиодарон	Бретилия тозилат
------------	-----------	------------------

Биодоступность, %	20-55	Низкая
Связь с белками, %	95-96	0
Объём распределения, л/кг	66	-
Активные метаболиты	Есть	Нет
Почечный клиренс, %	0	95
Период полувыведения	30 дней	4-17 часов

Амиодарон. Применяют внутрь и парентерально. Всасывается медленно (около (20-55)%), на 95-96% связывается с белками плазмы, интенсивно накапливается в жировой ткани и органах с хорошим кровоснабжением. Концентрация амиодарона в миокарде выше в 20 раз, а в жировой ткани – в 300 раз, чем в плазме, что ведет к очень медленному достижению стабильной терапевтической концентрации и длительному выведению.

Накопление препарата длится 3-10 дней, однако полное антиаритмическое действие наблюдается через 2-3 недели. Учитывая, что амиодарон в значительной степени накапливается в жировых тканях, нет связи между его концентрацией в плазме крови и антиаритмическим эффектом. Амиодарон биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита дезэтиламиодарона, выводится с жёлчью, поэтому при заболеваниях почек не накапливается в организме. При передозировке гемосорбция малоэффективна. Около 25% препарата проникает в грудное молоко. Выведение препарата двухфазное: начальная фаза составляет 2-10 дней, конечная – 40-55 дней, активный метаболит выводится в среднем 61 день [2].

Бретилия тозилат. Применяется внутрь и парентерально. При приеме внутрь не полностью всасывается из ЖКТ, биодоступность низкая. При в/м введении абсорбируется хорошо. Не метаболизируется в организме, выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения – около 4-17 часов. При передозировке возможно применение гемодиализа.

Фармакодинамика

Антиаритмические препараты III класса удлиняют потенциал действия и рефрактерный период путем блокирования калиевых каналов в фазу 2. Увеличение продолжительности QT интервала, вследствие приема ААП III класса, является результатом гомогенного удлинения потенциала действия в левом и правом желудочках, поэтому эти препараты уменьшают дисперсию рефрактерности и снижают риск внезапной смерти от фибрилляции желудочков (ФЖ), в том числе и в острую стадию инфаркта миокарда (ИМ).

Амиодарон

Препарат вызывает выраженное умень-

шение амплитуды ПД и скорости спонтанной диастолической деполяризации пейсмекерных клеток. Препарат практически не влияет на скорость деполяризации (фазу 0) других (непейсмекерных) клеток, в основном удлиняя продолжительность ПД и рефрактерные периоды предсердий и желудочков. Обладая свойствами всех классов ААП, амиодарон имеет гораздо более широкий диапазон электрофизиологических эффектов, нежели другие антиаритмики III класса. При высоких дозах, кроме блокады калиевых каналов, он частично блокирует быстрые натриевые каналы (I класс), входящий кальциевый ток (IV класс). Неконкурентная блокада альфа- и бета-адренорецепторов (II класс) и инактивация кальциевых каналов гладкомышечных клеток артерий обуславливает его антиангинальный эффект. Несмотря на достаточно высокую антиангинальную активность, широкого применения в качестве антиангинального средства препарат не получил. Мембраностабилизирующий эффект амиодарона, присущий ААП I класса, при длительном применении становится менее выраженным [3, 4].

Амиодарон, являясь аналогом тиреоидных гормонов (содержит 37% йода в молекуле, взаимодействует с рецепторами тиреоидных гормонов в ядре клеток), тормозит синтез тироксина, а также его превращение в более активный трийодтиронин и препятствует захвату этих гормонов кардиомиоцитами и гепатоцитами. Всё это ослабляет стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на миокард, хотя в ряде случаев недостаток трийодтиронина приводит к его гиперпродукции и тиреотоксикозу. При парентеральном введении возможен отрицательный инотропный эффект. При пероральном приёме амиодарон практически не влияет на центральную гемодинамику и сократительную способность миокарда, хотя вследствие развившейся брадикардии и снижения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) возможно увеличение минутного объёма.

Бретилия тозилат. Бретилия тозилат подобно амиодарону оказывает антиадренергическое действие и удлиняет ПД кардиомиоцитов (прежде всего в желудочках). Антиадренергические эффекты препарата связаны с уменьшением выделения норадреналина из пресинаптических нервных окончаний и таким образом влияния нейро-

медиатора на адренорецепторы.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Амиодарон. Учитывая, что амиодарон удлиняет рефрактерный период предсердий и желудочков, его применяют при суправентрикулярных и желудочковых аритмиях. Доказана высокая эффективность препарата для профилактики приступов пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП). Амиодарон применяют также как эффективное средство для профилактики и лечения пароксизмальных аритмий при синдроме преждевременного возбуждения желудочков (синдромы Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), Клерка-Леви-Кристеско (CLC)). Основным показанием к применению амиодарона является профилактика желудочковых тахикардий у больных с высоким риском внезапной смерти. Благодаря его антиангинальной активности и отсутствию существенного отрицательного инотропного действия, амиодарон широко используют при лечении ишемической болезни сердца (ИБС), особенно при сопутствующих нарушениях сердечного ритма или сердечной недостаточности. По результатам 15 рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние амиодарона на риск внезапной смерти у больных с дисфункцией левого желудочка, у пациентов после инфаркта миокарда, а также после реанимации в связи с остановкой сердца оказалось, что при длительной терапии амиодароном общая смертность снижалась на 19%, сердечная смертность – на 23%, внезапная смертность – на 30% [5, 6].

Насыщающая терапия: по 0,6-1,6 г в 3-4 приема 1-3 недели (иногда длительнее). После достижения антиаритмического эффекта дозу препарата постепенно снижают (в течение 7-10, иногда 30 дней) до 0,6-0,8 г в сутки в 2 приема, затем переходят на поддерживающую дозу 0,1-0,4 г 1 раз в день 5 дней в неделю. Внутривенно медленно для купирования аритмии 0,3-0,45 г в разведенном виде, затем 0,3 г капельно в течение 2 часов, при необходимости в последующие 3 дня назначают в/в капельно по 0,6-1,2 г в 2 приема, затем переходят на прием препарата внутрь по схеме.

Бретилия тозилат. Бретилия тозилат в настоящее время не находит широкого применения из-за относительно высокой частоты побочных эффектов (чаще всего выраженного снижения артериального давления (АД)). В основном препарат применяют при опасных для жизни желудочковых аритмиях для премедикации перед дефибрилляцией или при неэффективности других антиаритмических препаратов.

Побочное действие

Амиодарон. При длительном лечении амиодароном побочные эффекты связаны с накоплением препарата в различных органах и тканях или с постепенным формированием местных аутоиммунных реакций. Его основными побочными эффектами являются:

- фиброз легких или интерстициальный пневмонит/альвеолит;
- фотосенсибилизация, изменение цвета кожи (возможно сероголубое окрашивание);
- нарушение функции щитовидной железы (клинические наблюдения свидетельствуют, что гипертиреоз и гипотиреоз развиваются у больных с нарушением функции щитовидной железы, поэтому таким больным назначать амиодарон не следует);
- микроотложения в роговице (выявляются при офтальмоскопии в боковом свете щелевой лампы), возможно нарушение зрения;
- гепатотоксическое действие;
- нейротоксическое действие;
- эмбриотоксичность.

Аритмогенное действие (при лечении препаратом в низких дозах) встречается крайне редко (менее 1%) и значительно реже, чем при лечении хинидином, прокаинамидом, энкаинидом, флекаинидом, пропафеноном или соталолом. Амиодарон обладает некоторым отрицательным инотропным эффектом, который выражен в гораздо меньшей степени, чем у вышеперечисленных препаратов. При использовании низких доз амиодарона (не более 200 мг/сут) общая частота побочных эффектов составляет в среднем 17-52%. В 1-15% случаев амиодарон приходится отменять из-за побочных эффектов [2, 5].

Противопоказания

Общими противопоказаниями к назначению ААП III класса являются: хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии, кардиогенный шок, коллапс, АВ-блокада II-III степени, аритмии, связанные с интоксикацией сердечными гликозидами, синдром слабости синусового узла.

Взаимодействие ААП III класса с другими лекарственными средствами

Все препараты III класса при назначении одновременно с блокаторами кальциевых каналов или бета-адреноблокаторами могут вызывать АВ-блокаду и угнетение сократимости.

Из-за высокой связываемости амиодарона с белками крови, он может значительно повышать концентрацию сердечных гликозидов и некоторых других препаратов в плазме кро-

ви, поэтому назначать его больным, принимающим сердечные гликозиды, хинидин и прокаинамид, следует с осторожностью [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология: Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
2. Руководство для врачей «Нарушения сердечного ритма» под редакцией Коваленко В.Н. и Сычева О.С. – Киев, 2009. – 654 с.
3. Arcangelo V.P., Peterson A.M. Pharmacotherapeutics for advanced practice. – 2005. – 959 p.
4. Craig C. R., Stitzel R. E. Modern pharmacology with clinical applications. – 2003. – 824 p.
5. Руководство по кардиологии / под редакцией В.Н. Коваленко. – К. «Морион», 2008. – 1424 с.
6. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. В 2-х тт. – Київ: «Здоров'я», 2002. – 992 с.

© Кулік В.Л., Бурда І.Ю., Макієнко Н.В.,
Власенко О.О., Савченко В.М., 2010