

Противоаритмические средства

АМИОДАРОН

1. Амiodарон

2. Амiodарон, Амiodарон Гексал, Амiodарона гидрохлорид, Амiodордин, Кардиодарон, Кордарон, Опакордэн, Седакорон

3. Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему (Противоаритмические средства) ⁵.

4. Антиаритмический препарат III класса наиболее сильный антиаритмический препарат.

5. Уровень убедительности доказательств А. Эффективность амiodарона подтверждена данными мета-анализов (восстановление и поддержание синусового ритма, снижение смертности от тяжелых аритмий, общей смертности, внезапной смерти у больных после перенесенного острого инфаркта миокарда, с хронической сердечной недостаточностью, перенесших операцию на сердце).

6. Цена за 1 таблетку (200 мг) 0,93 руб.[1]; 1,5 руб.[2]; 4,02 руб.[3].

7. Ингибитор реполяризации обладает выраженным антифибрилляторным действием. Обладает также антиангинальным, коронародилатирующим, α - и β -адреноблокирующим, тиреостатическим и гипотензивным действием. Амiodарон удлиняет продолжительность потенциала действия и рефрактерного периода во всей ткани миокарда (включая и дополнительные пути проведения) вследствие блокады калиевых каналов. В небольшой степени тормозит быстрый входящий ионный натриевый ток при высоких частотах его стимуляции (свойство, присущее препаратам класса I); при этом, подобно лидокаину, он блокирует как открытые, так и инактивированные натриевые каналы, тогда как хинидин первично блокирует открытые натриевые каналы; в отличие от препаратов класса I в терапевтических дозах и при небольшом их превышении амiodарон не вызывает значительного уширения комплекса QRS. Обладает свойством неконкурентного блокатора β -адренорецепторов и альфа-адренорецепторов. Блокирует кальциевые каналы, чем можно объяснить его способность вызывать брадикадию и замедлять проводимость по AV узлу. Может влиять на действие тироксина на сердце. Вызывает дилатацию периферических сосудов, что приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления и постнагрузки. Вызывает дилатацию коронарных артерий, тем самым увеличивает коронарный кровоток. Снижает число сердечных сокращений. Оказывает небольшой отрицательный инотропный эффект. При приеме внутрь медленно абсорбируется, биодоступность -20-80%. T_{Cmax} - 3-7 ч. Диапазон терапевтической плазменной концентрации – 0,5-2,5 мг/л (но при определении дозы необходимо иметь в виду и клиническую картину). Обладает высокой жирорастворимостью, в высоких концентрациях находится в жировой ткани и органах с хорошим кровоснабжением (концентрация в жировой ткани, печени, почках, миокарде выше, чем в плазме - соответственно, в 300, 200, 50 и 34 раза). Особенности фармакокинетики амiodарона обуславливают необходимость применения высоких нагрузочных доз. Проникает через гематоэнцефалический барьер и плаценту (10-50%), секретируется с грудным молоком (25% дозы, полученной матерью). Связь с белками плазмы - 96% (62% - с альбумином, 33.5% - с β -липопротеинами). Метаболизируется в печени. Основной метаболит - дезэтиламiodарон - фармакологически активен и может усиливать антиаритмический эффект основного соединения. Возможно, также путем дейодирования (при дозе 300 мг выделяется примерно 9 мг элементарного йода). При продолжительном лечении его концентрации могут достигать 60-80% концентраций амiodарона. Учитывая способность к кумуляции и связанную с этим большую вариабельность фармакокинетических параметров, данные по $T_{1/2}$ противоречивы. Выведение при пероральном применении протекает в 2 фазы: начальный период - 4-21 ч, во второй фазе $T_{1/2}$ - 25-110 дней. После продолжительного перорального приема средний $T_{1/2}$ - 40 дней (это имеет важное значение при выборе дозы, т.к., возможно, необходимо по крайней мере 1 мес для стабилизации новой плазменной концентрации, в то время как полное выведение может продлиться более 4 мес). При в/в введении выведение также в 2 фазы: начальное $T_{1/2}$ - 8 мин, во 2 фазе - 4-10 дней. Конечный $T_{1/2}$ дезэтиламiodарона - в среднем 61 день. Выводится с желчью (85-95%), почками выводится менее 1% принятой внутрь дозы (поэтому при нарушенной функции почек нет необходимости в изменении дозировки). Ни амiodарон, ни его метаболиты не подвергаются диализу.

8. Лечение и профилактика пароксизмальных нарушений ритма: угрожающие жизни желудочковые аритмии, суправентрикулярные аритмии (как правило, при неэффективности или невозможности другой терапии, особенно связанные с WPW-синдромом), в т.ч. пароксизм мерцания и трепетания предсердий; предсердная и желудочковая экстрасистолия; аритмии на фоне коронарной или сердечной недостаточности, парасистолия, желудочковые аритмии с миокардитом Шагаса; стенокардия.

9. Гиперчувствительность (в т.ч. к йоду), слабость синусового узла, синусовая брадикардия, AV – блокада II-III ст. (без использования кардиостимулятора), гипокалиемия, например, вследствие лечения диуретиками, особенно при сочетании с удлинением интервала QT (опасность проаритмического эффекта вплоть до развития аритмии типа torsade de pointes), фракция выброса менее 40%, беременность (эмбриотоксичность), грудное вскармливание.

10. Купирование или профилактика пароксизмальных аритмий.

11. При опасных для жизни аритмиях внутрь нагрузочная доза – 800-1600 мг в течение 1-3 недель и дольше; после достижения эффекта суточную дозу снижают до 600-800 мг (в 1-2 приема) в течение около 1 месяца, а затем до поддерживающей дозы – 400 мг и даже 200 мг 1 раз в сутки в течение необходимого курса лечения. При пароксизмальной наджелудочковой тахикардии нагрузочная доза – 600 мг/сут в течение 8-15 дней, поддерживающая доза 100-300 мг/сут; начало эффекта – через 5-8 дней, после отмены препарата эффект сохраняется в течение 30-150 дней. При пароксизме мерцания и трепетания предсердий нагрузочная доза – 600-800 мг/сут в течение 15-30 дней; поддерживающая доза 300-400 г/сут с постепенным снижением на 200 мг/сут каждые 15-30 дней; начало эффекта через 10-20 дней; после отмены препарата эффект сохраняется 15-90 дней. При потенциально опасных желудочковых аритмиях (частые, парные желудочковые экстрасистолы, повторные эпизоды желудочковой тахикардии) нагрузочная доза – от 600-800мг/сут в течение 10-20 дней (при инфаркте миокарда) и 30-60 дней (при кардиомиопатиях); поддерживающая доза 300-600 мг/сут; максимальная эффективность в первые 10 дней в 40% случаев, до 6 мес – 70%; наиболее резистентны к терапии больные с частыми политопными желудочковыми экстрасистолами. При частых пароксизмах желудочковой тахикардии или повторных эпизодах фибрилляции желудочков средняя нагрузочная доза – 1000 мг/сут в течение 15-30 дней, максимальная в отдельных случаях – до 2000 мг/сут в течение 7-10 дней; средняя поддерживающая доза 600-800 мг/сут. При электрической кардиоверсии в случаях мерцания или трепетания предсердий используют вариант малых доз: нагрузочная доза до кардиоверсии 600 г/сут в течение 4 недель; после кардиоверсии с восстановлением синусового ритма поддерживающая доза в среднем 200 мг/сут. В случае внутривенной инфузии начальная доза составляет 300-450 мг медленно (в течение 30 сек-3 мин), затем поддерживающая инфузия – 300 мг в 250 мл 5% глюкозы в течение 20 мин-2 ч; можно повторить через 24 часа инфузию 600-1200 мг в 200-500 мл такого же раствора, а затем переходить на прием амiodарона внутрь в поддерживающей дозе 5 мг/кг массы тела, обычно 400-600 г (в 1-2 приема) в течение 8-15 дней, а затем по 200 г 1 раз в сутки, иногда только в течение 5 дней в неделю с 2 днями перерыва.

DDD=0,2 г (перорально, парентерально).

12. Симптомы: брадикардия, AV – блокада, снижение АД. Лечение: промывание желудка, назначение холестирамина; при брадикардии – отмена β-адреностимуляторов или установка кардиостимулятора; при тахикардии типа "пируэт" - в/в соли магния, кардиостимуляции. Гемодиализ не эффективен. Препарат склонен к кумуляции, поэтому при необходимости длительного приема в поддерживающей дозе следует принимать амиодарон 5 дней в неделю с перерывом 2 дня.

13. Особая осторожность должна быть при в/в введении амиодарона. Во избежание развития флебита в/в инфузию следует проводить через центральную вену; если же Амиодарон вводят в/в в периферическую вену, то концентрация раствора не должна превышать 2 г/мл. Амиодарон абсорбируется на стенках трубок из поливинилхлорида, используемых в системах для в/в введения. Во избежание образования преципитатов в/в введение раствора не следует проводить вместе с аминофиллином, мезлоциллином (группа пенициллинов широкого спектра), цефазолином, гепарином, хинидина глюконатом. Перед началом терапии необходимо провести рентгенологическое исследование легких, оценить функцию щитовидной железы (содержание гормонов), печени (содержание трансаминаз) и содержание электролитов плазмы. В период лечения периодически проводят анализ ЭКГ (ширина комплекса QRS и длительность интервала QT), трансаминаз (при повышении в три раза или удвоении в случае исходно повышенной их активности дозу уменьшают вплоть до полного прекращения терапии). Рекомендуется ежегодное рентгенологическое исследование легких, 1 раз в полгода - исследование функции внешнего дыхания, содержание T₃ и T₄. При отсутствии клинических признаков дисфункции щитовидной железы лечение прекращать не следует.

14. Применение при беременности и лактации возможно только при угрожающих жизни нарушениях ритма при неэффективности другой антиаритмической терапии (вызывает дисфункцию щитовидной железы плода).

Категория влияния на плод – C (FDA)

(http://www.drugbank.ca/drugBank/drugStructureFile/drug_files/fda_labels/DB01118.pdf)

(<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/18972s030lbl.pdf>).

Безопасность и эффективность применения у детей не определены. При аритмиях у детей нагрузочная доза 10 мг/кг массы тела в день; поддерживающая доза – 5 мг/кг/сут; начало эффекта наступает раньше, чем у взрослых. Пожилым лицам доза препарата должна быть снижена. Амиодарон практически не экскретируется почками и поэтому у больных с почечной недостаточностью концентрация его не повышается, что позволяет назначать его больным с тяжелыми нарушениями функции почек и находящимся на гемодиализе. Так как основная элиминация амиодарона проходит через печень, при недостаточности функции печени возможна кумуляция препарата, что ограничивает его применение у данной группы больных.

15. Амиодарон может вызывать очень опасные для жизни побочные эффекты с летальными исходами – пневмониты, вызванные гиперчувствительностью (интерстициальные/альвеолярные). В 2-5% случаев амиодарон имеет проаритмический эффект: опасная аритмия типа torsade de pointes (пароксизмы двунаправленной веретенообразно желудочковой тахикардии с удлинением интервала QT и обморочными состояниями) возникает менее, чем в 0,5% случаев при комбинированном применении антиаритмиков и при гипокалиемии; стойкая желудочковая тахикардия; брадикардия в 2,4% случаев; AV блокада, при длительном применении - прогрессирование сердечной недостаточности, при парентеральном применении - снижение АД. Поражение печени с повышением активности печеночных ферментов, в большинстве случаев протекающее бессимптомно. Увеит, отложение липофусцина в эпителии роговицы (субъективные жалобы отсутствуют; если отложения значительные и частично заполняют зрачок - жалобы на светящиеся точки или пелену перед глазами при ярком свете), микроотслойка сетчатки. Фотосенсибилизация (гиперемия кожи, слабая пигментация открытых участков кожи), свинцово-синяя или голубоватая пигментация кожи. Повышение уровня T₄ при нормальном или незначительно сниженном уровне T₃, гипотиреоз, гипертиреоз (требуется отмена препарата). Тошнота, рвота, анорексия, притупление или потеря вкусовых ощущений, ощущение тяжести в эпигастрии, абдоминальные боли, запор, метеоризм, диарея, редко - повышение активности "печеночных" трансаминаз, при длительном применении - токсический гепатит, холестаза, желтуха, цирроз печени. Головная боль, слабость, головокружение, депрессия, ощущение усталости, парестезия, слуховые галлюцинации, при длительном применении - периферическая нейропатия, тремор, нарушение памяти, сна, экстрапиримидные проявления, атаксия, неврит зрительного нерва, при парентеральном применении – черепно-мозговая гипертензия. Миопатия, эпидидимит, снижение потенции, алопеция, васкулит, при парентеральном применении - жар, потливость.

16. Повышает концентрацию в плазме хинидина, прокаинамида, флекаинида, фенитоина, циклоспорина, дигоксина (при совместном применении рекомендуется снижение дозы дигоксина на 25-50% и контроль его плазменных концентраций). Усиливает эффекты антикоагулянтов непрямого действия - варфарина и аценокумарола (взаимодействие на уровне микросомального окисления). В этих случаях дозу варфарина следует уменьшить до 66%, а аценокумарола - до 50% и контролировать протромбиновое время. Антиаритмические средства IA класса, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, "петлевые" диуретики, тиазиды, фенотиазины, астемизол, терфенадин, соталол, слабительные, глюкокортикостероиды для системного применения, тетракозактид, амфотерицин В для в/в введения - риск развития аритмогенного действия (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или AV блокаде). В - адреноблокаторы, верапамил, сердечные гликозиды - повышают риск развития брадикардии и угнетения AV проводимости. Общая анестезия (средства для ингаляционной анестезии), оксигенотерапия - риск возникновения брадикардии (резистентной к атропину), артериальной гипотензии, нарушения проводимости, снижения сердечного выброса. Препараты, вызывающие фотосенсибилизацию, оказывают аддитивное фотосенсибилизирующее действие. Амиодарон может подавлять поглощение щитовидной железой натрия йодида (I¹³¹-I, I¹²³-I) и натрия пертехнетата (99mTc). Холестирамин уменьшает всасывание, T_{1/2} и концентрацию амиодарона в плазме, циметидин - увеличивает.

17. Не применяется.

18. Препарат должен назначаться только врачом. Для профилактики развития фотосенсибилизации рекомендуется избегать пребывания на солнце или пользоваться специальными солнцезащитными кремами. Необходимо периодическое наблюдение окулиста (выявление значительных отложений в роговице либо развитие нарушений зрения требует отмены амиодарона). При отмене возможны рецидивы нарушений ритма. При проведении хирургических вмешательств поставить в известность анестезиолога о приеме препарата (возможность развития острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых непосредственно после хирургического вмешательства). В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Таблетки 200 мг; раствор для в/в введения 5% (ампулы) 3 мл; раствор для инъекций (ампулы) 150 мг – 3 мл.

Фирмы: Новокузнецкий НИХФИ, Россия; Rivoform SA, Швейцария; Balkanpharma-Troyan AD, Болгария; Hexal AG, Германия; KRKA d. d., Словения; Новосибхимфарм ОАО, Россия; Sanofi Winthrop, Франция; Polpharma Pharmaceutical Works SA, Польша; Ebewe Arzneimittel GmbH, Австрия.

21. Список Б. В защищенном от света месте.