

## Лекция 2.

*Розенитраух Л.В.*

# Аритмии сердца и механизмы действия антиаритмических веществ

( Сицилианский гамбит )

# Основные механизмы тахикардий:

А. Циркуляция возбуждения или re-entry:

- а. Макро re-entry
- б. Микро re-entry.

Б. Эктопическая активность:

- а. Триггерная активность
  - 1) Ранние постдеполяризации
  - 2) Поздние постдеполяризации.
- б. Аномальная автоматия.

## Условия развития циркуляции возбуждения ( Re-entry ):

1. При фиксированной длине пути, например, вокруг препятствия, Re-entry возможно, если размеры этого пути позволяют уместиться длине волны (  $L$  ), определяемой как произведение рефрактерности\* -  $R$ , на скорость проведения -  $V$

$$L ( \text{см} ) = R ( \text{сек} ) \times V ( \text{см/сек} ) = \text{см}$$

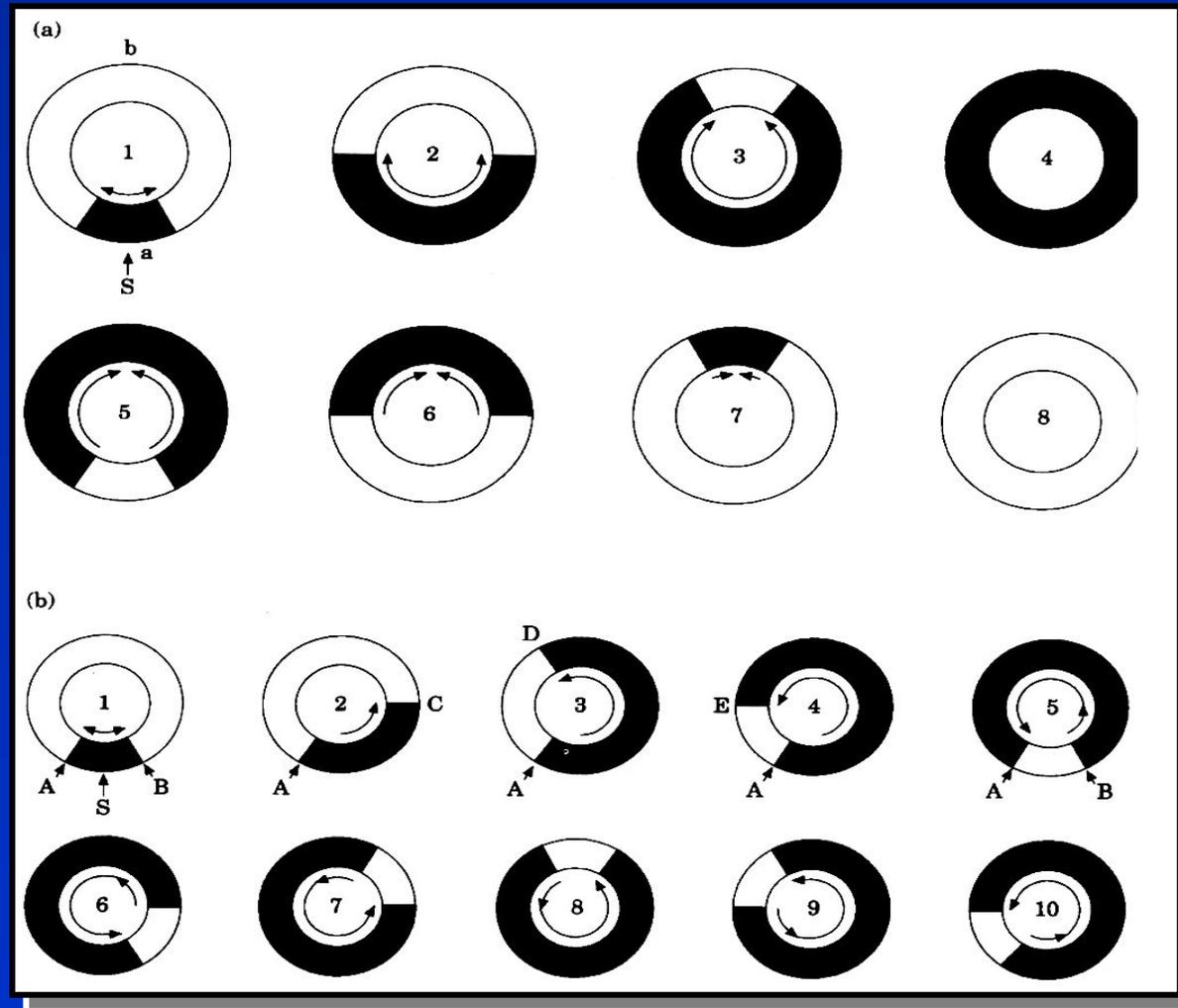
2. Циркуляция возбуждения возможна, если размеры ткани позволяют уместиться в ее пределах длине волны (  $L$  ), т.е. ткань должна достигать критической массы.

3. Начало любого вида циркуляции возбуждения возможно лишь при наличии однонаправленного блока проведения.

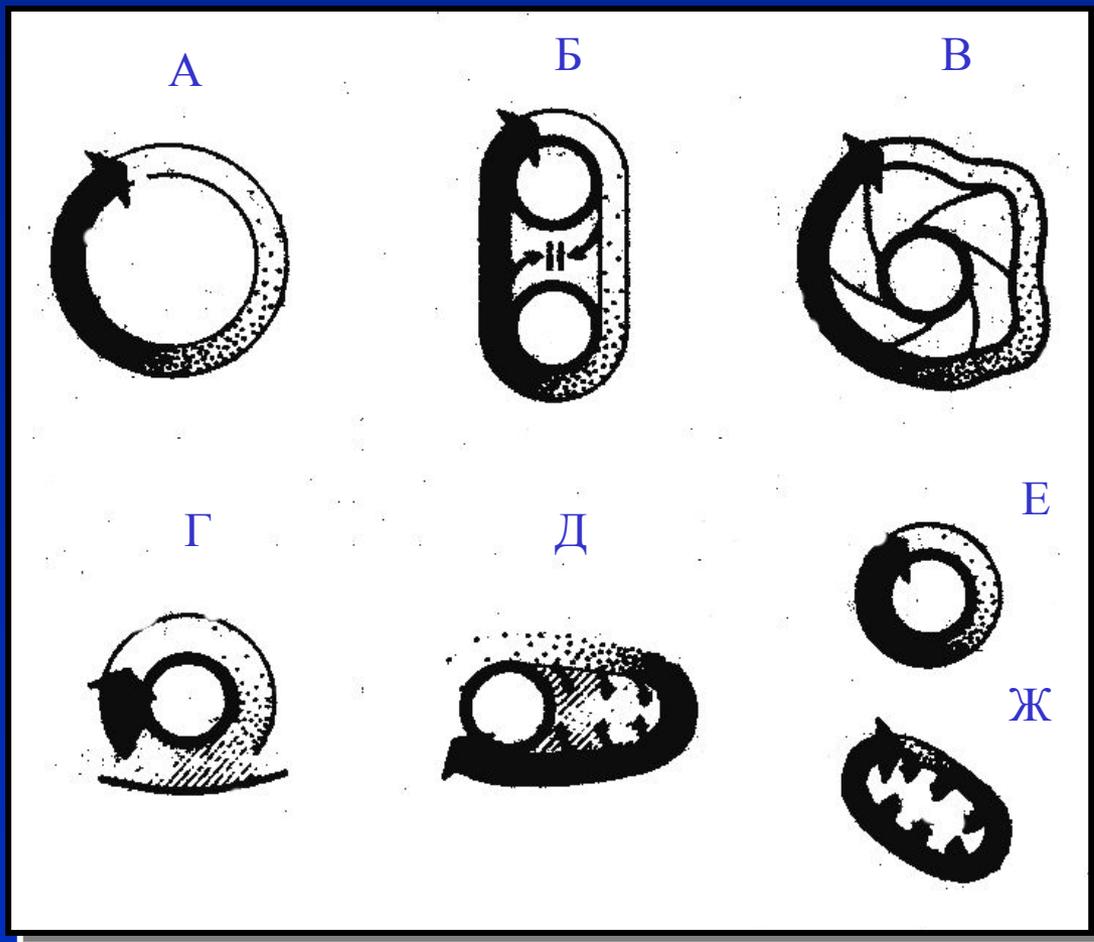
4. Одновременное выполнение перечисленных выше условий обеспечивает развитие циркуляции возбуждения.

*\*рефрактерность не всегда обязательно строго совпадает с длительностью потенциала действия*

# Концептуальная схема механизма Re-entry и возбудимого мостика – excitable gap.



# Типы циркуляции импульсов (Re-entry) в предсердиях.



Черная стрелка – фронт волны возбуждения, затем следует абсолютная рефрактерность; участок, покрытый точками – относительная рефрактерность.

**А** – круговое движение вокруг анатомического препятствия ( по Mines , 1913 ).

**Б** – циркуляция возбуждения вокруг отверстия двух (или более) вен ( по Lewis, 1925).

**В** – циркуляция по петле,

образованной предсердными пучками, обеспечивающими более высокую скорость проведения, чем ткани предсердия внутри петли ( по Мое, 1980 ). **Г** и **Д** – типы циркуляции, основанные на сочетании анатомического препятствия и прилегающей области поврежденного миокарда с угнетенной проводимостью (заштрихованная область). **Е** – циркуляция возбуждения вокруг небольшого препятствия возможна благодаря изменениям рефрактерного периода и скорости проведения ( по Allesì, 1977). **Ж** – круговое движение без участия анатомического препятствия ( по Allesì, 1985 ). Здесь импульс циркулирует вокруг функциональной арки проведения; частота аритмии в этом случае выше, чем при всех других типах циркуляции, а размеры замкнутого пути наименьшие.

Возможные анатомические замкнутые пути в предсердиях человека вокруг отверстий вен: верхняя полая вена (ВПВ), нижняя полая вена (НПВ), левые и правые легочные вены и *длина пути циркуляции возбуждения:*

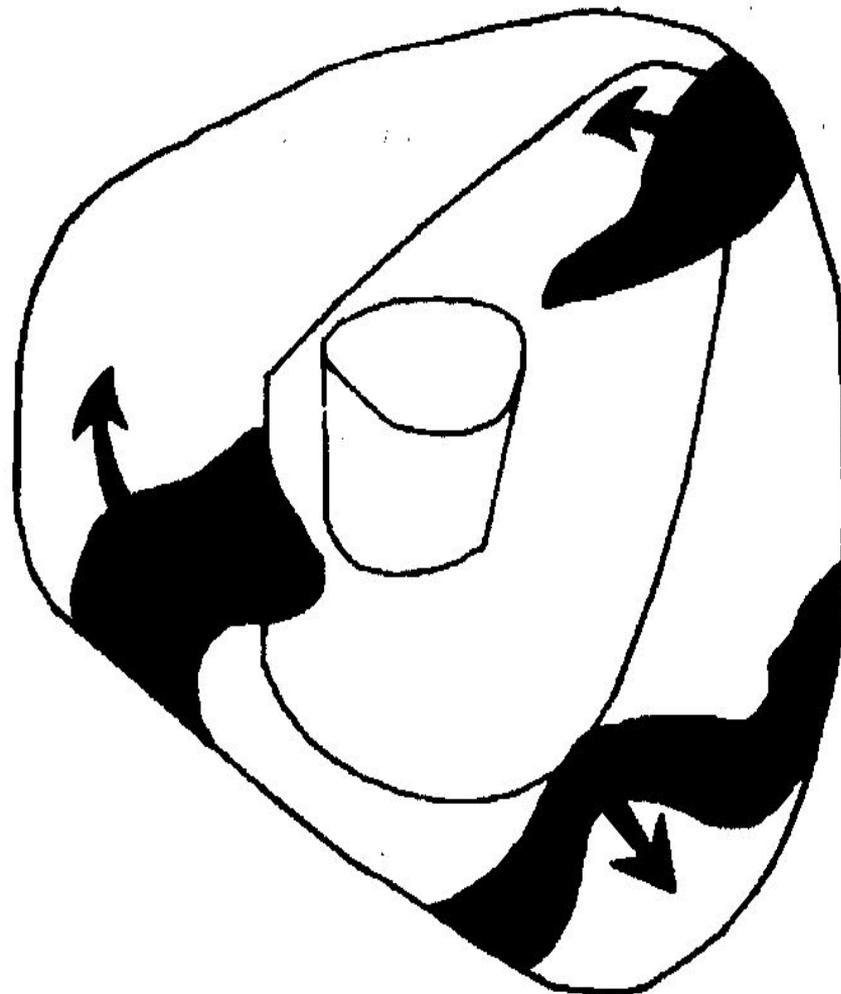
1. Замкнутый путь вокруг отверстий всех предсердных вен	26 см
2. Вокруг ВПВ, НПВ и правых легочных вен	23 см
3. Вокруг НПВ и правых легочных вен	20 см
4. Вокруг ВПВ и правых легочных вен	18 см
5. Вокруг ВПВ и НПВ	18 см
6. Вокруг левых и правых легочных вен	17 см
7. Вокруг ВПВ и верхней правой легочной вены	16 см
8. Вокруг НПВ и нижней правой легочной вены	16 см
9. Вокруг правых легочных вен	12 см
10. Вокруг левых легочных вен	12 см
11. Вокруг отверстия трехстворчатого клапана	12 см
12. Вокруг отверстия митрального клапана	12 см
13. Вокруг ВПВ	9 см
14. Вокруг нижней полой вены	9 см
15. Вокруг одной из легочных вен	3 – 6 см

# Первая прямая демонстрация многоволнового Re-entry при фибрилляции предсердий

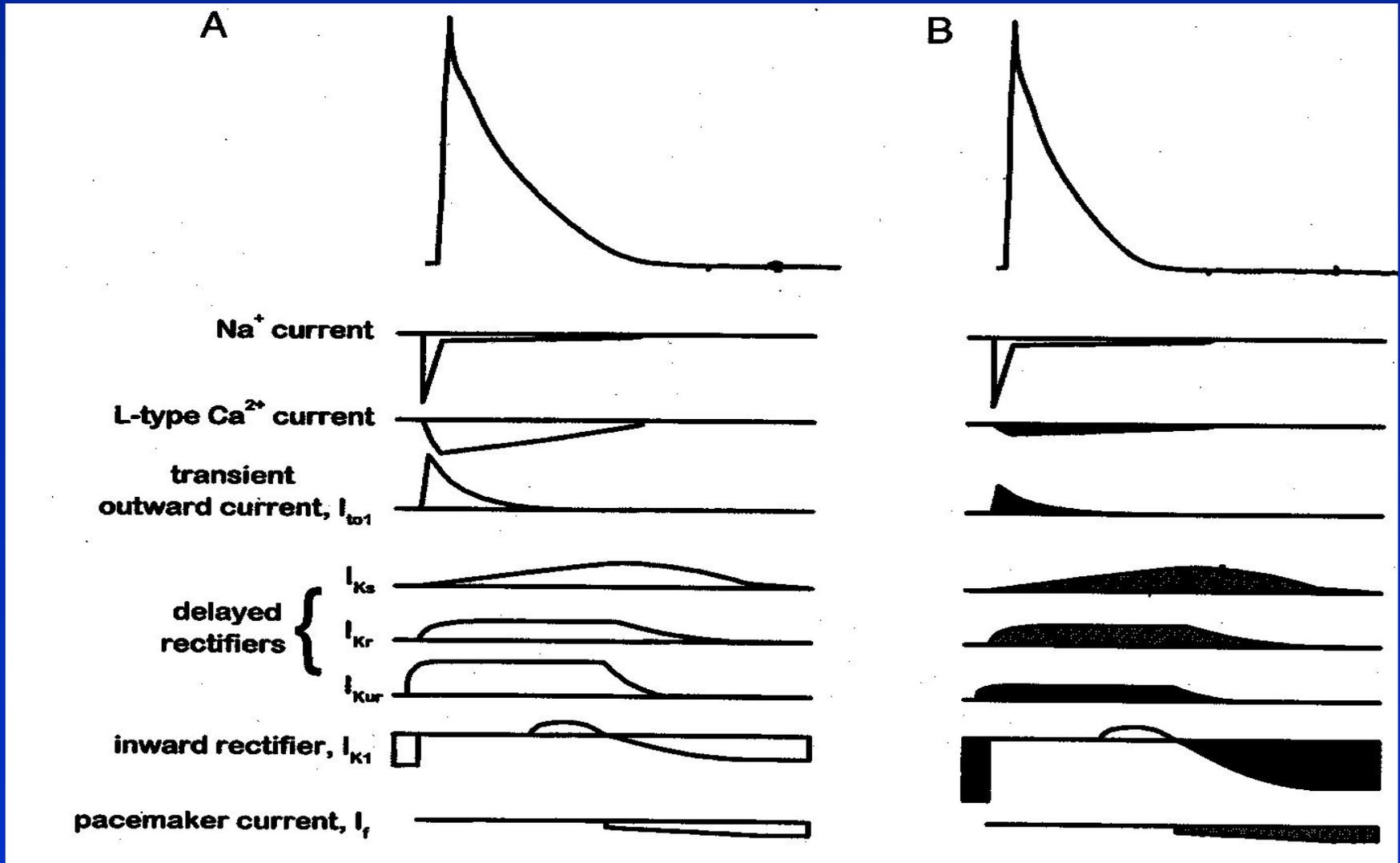
Левое предсердие



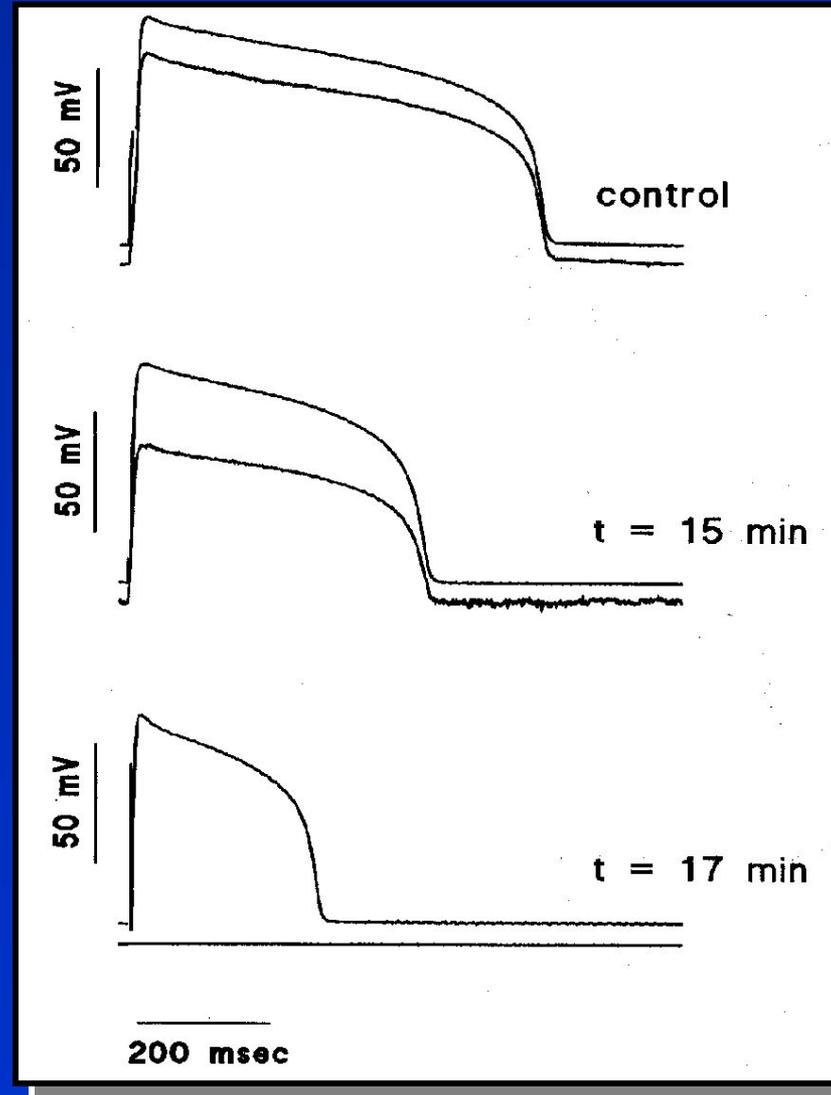
Правое предсердие



# Потенциалы действия и токи в норме (А) и при хронической фибрилляции предсердий (В)



# Возникновение блока проведения в изолированной паре желудочковых кардиомиоцитов под влиянием лизофосфотидилхолина (7 мкМ/л)



P.Daleau,  
JMCC, V.31(7) 1999.

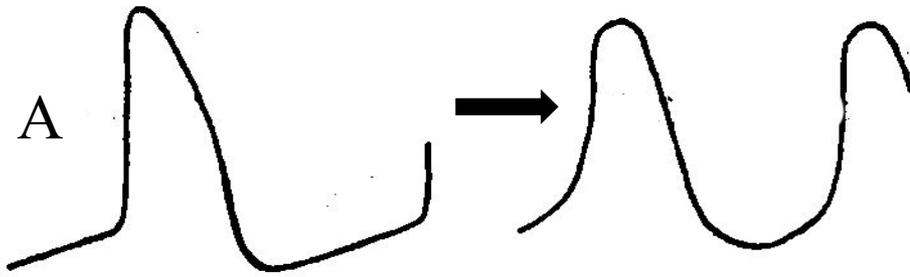
# Типы эктопической активности:

## А. Аномальная автоматия.

### Триггерная активность

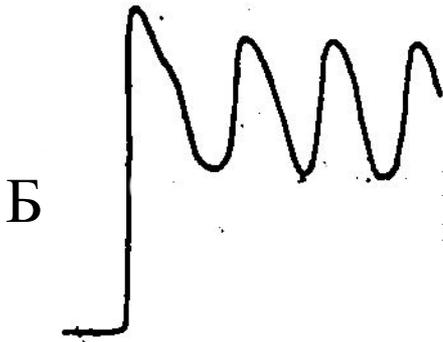
## Б. Ранние постдеполяризации

## В. Поздние постдеполяризации.



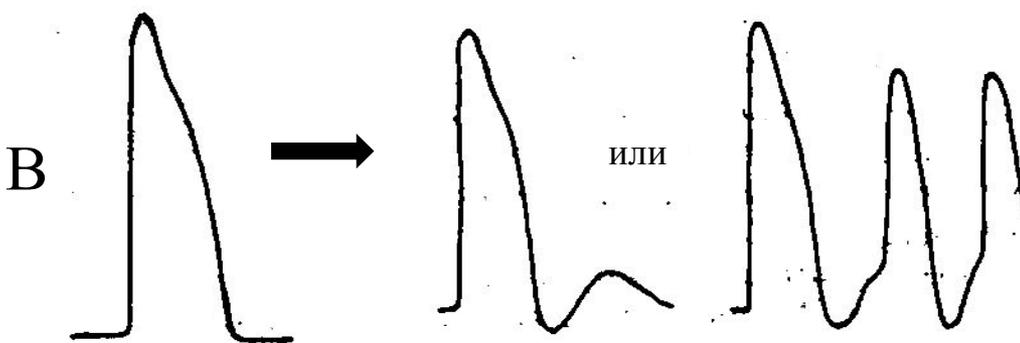
Контроль

Усиление автоматизма в клетках,  
обычно угнетаемых доминирующим  
водителем ритма синусового узла



Б

Ранняя постдеполяризация,  
вызывающая спонтанные импульсы



В

или

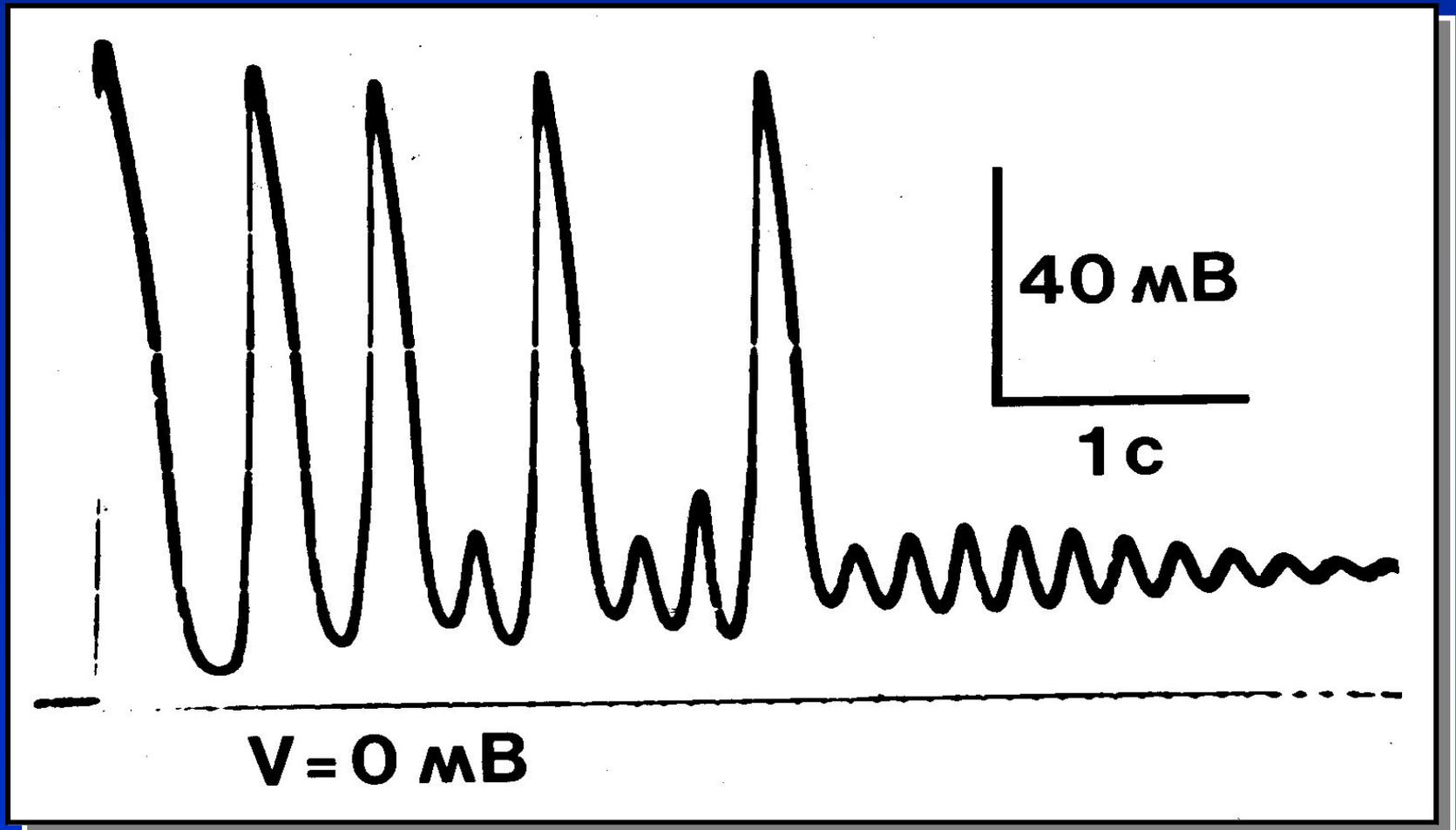
Контроль

Задержанная постдеполяризация,  
которая может обусловить возникновение  
спонтанных импульсов.

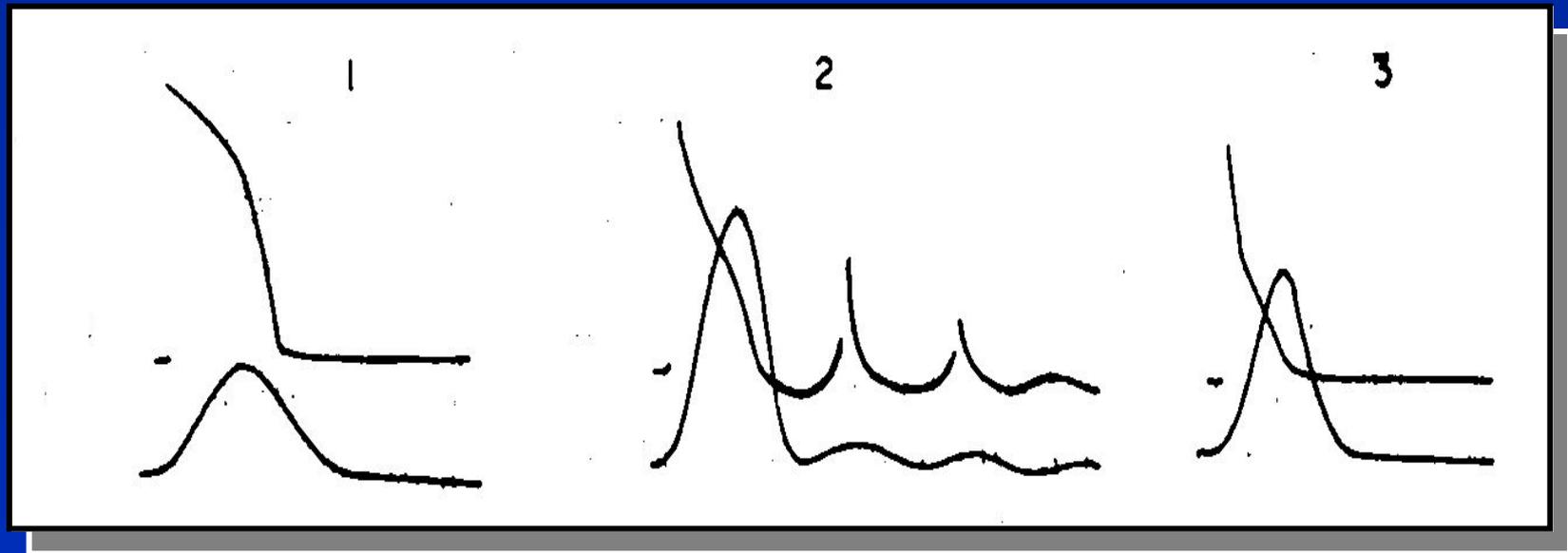
# Влияние аконитина ( 50 мкг/мл, 2 мин. ) на мембранный потенциал предсердия лягушки.

Запись сделана в условиях метода «двойной сахарозной щели».

Видно развитие экстрвозбуджений и осцилляций потенциала. Аконитин вызывает триггерную активность по типу ранних постдеполяризаций, которая в данном случае возникает в конечной фазе 3 реполяризации потенциала действия.



# Задержанные постдеполяризации, вызванные оубаином в изолированной папиллярной мышце морской свинки.



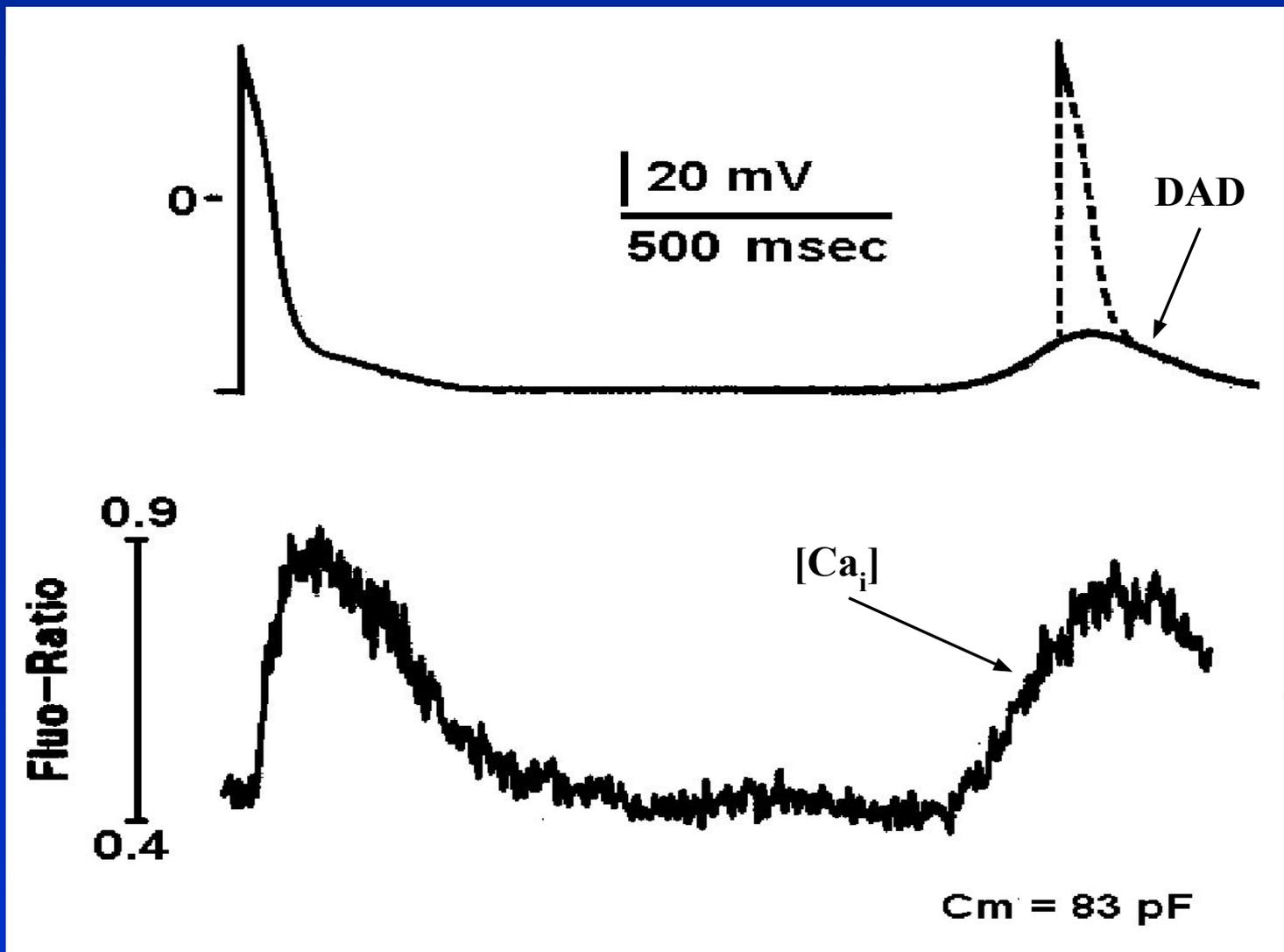
1 – контроль( потенциал действия и сокращение мышцы ).

2 – задержанные постдеполяризации и осцилляции сокращения при действии оубаина.

3 – блокирование постдеполяризаций потенциала и осцилляций сокращения при действии рианодина.



Спонтанное повышение активности кальция, вызывавшее задержанную постдеполяризацию (DAD) в изолированном кардиомиоците предсердия человека.



# Характеристики подтипов аномальной автоматии

	<u>Потенциал покоя</u>	<u>Ритм</u>	<u>Overdrive Suppression</u>	<u>Вещества</u>	
				<u>Лидокаин</u>	<u>Верапамил</u>
Высокий	> - 70 мВ	медленный	++	++	-
Промежу- точный	-61 до -70 мВ	промежу- точный	- / +	- / +	- / +
Низкий	< -60 мВ	быстрый	-	-	++

Обозначения: (-), нет ответа; (-/+), варьирующий ответ; (++) , эффективная реакция

## Генетические аспекты аритмий сердца.

Многие нарушения ритма обусловлены аномальной работой ионных каналов, что связано с мутациями генов, ответственных за синтез белков этих каналов.

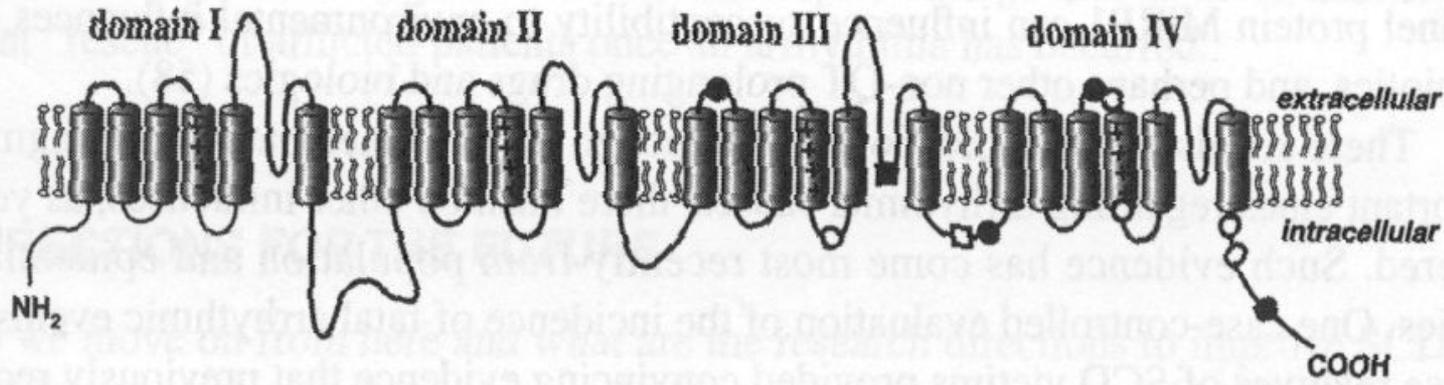
Структура ионных каналов и генетические аспекты аритмий.  
Молекулярная структура натриевого канала и мутации, приводящие к LQT3 и Brugada syndrome.

Данные о мутациях при семейном синдроме долгого QT.

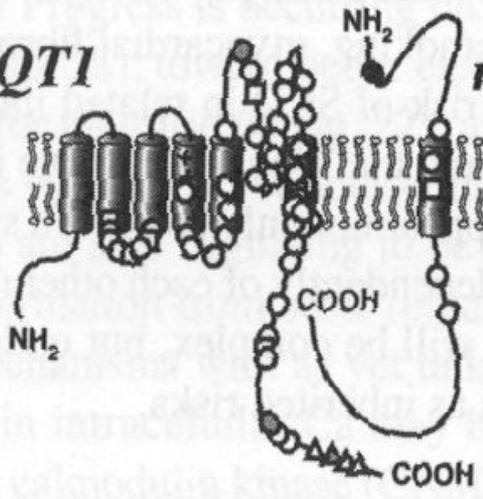
Идеограммы хромосом с локализацией мест, ответственных за различные типы синдрома долгого QT.

# Структура ионных каналов и генетические аспекты аритмий

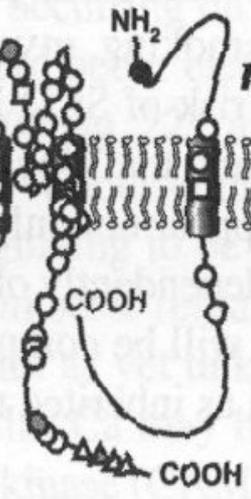
**SCN5A**



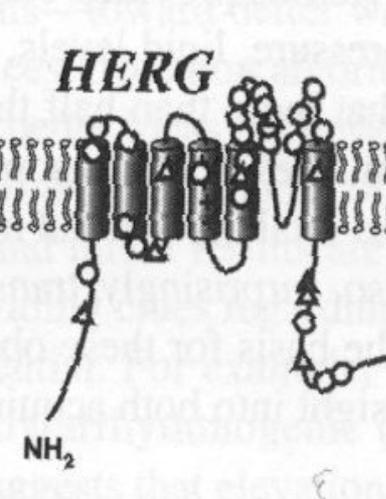
**KvLQT1**



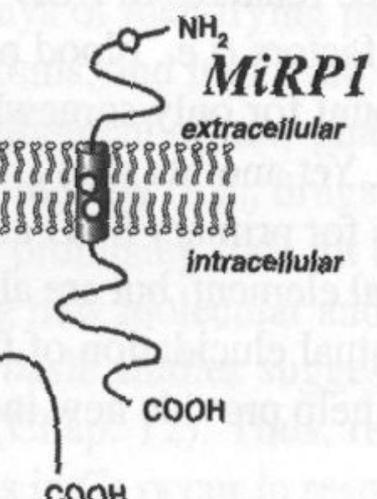
**minK**



**HERG**



**MiRP1**



extracellular  
intracellular

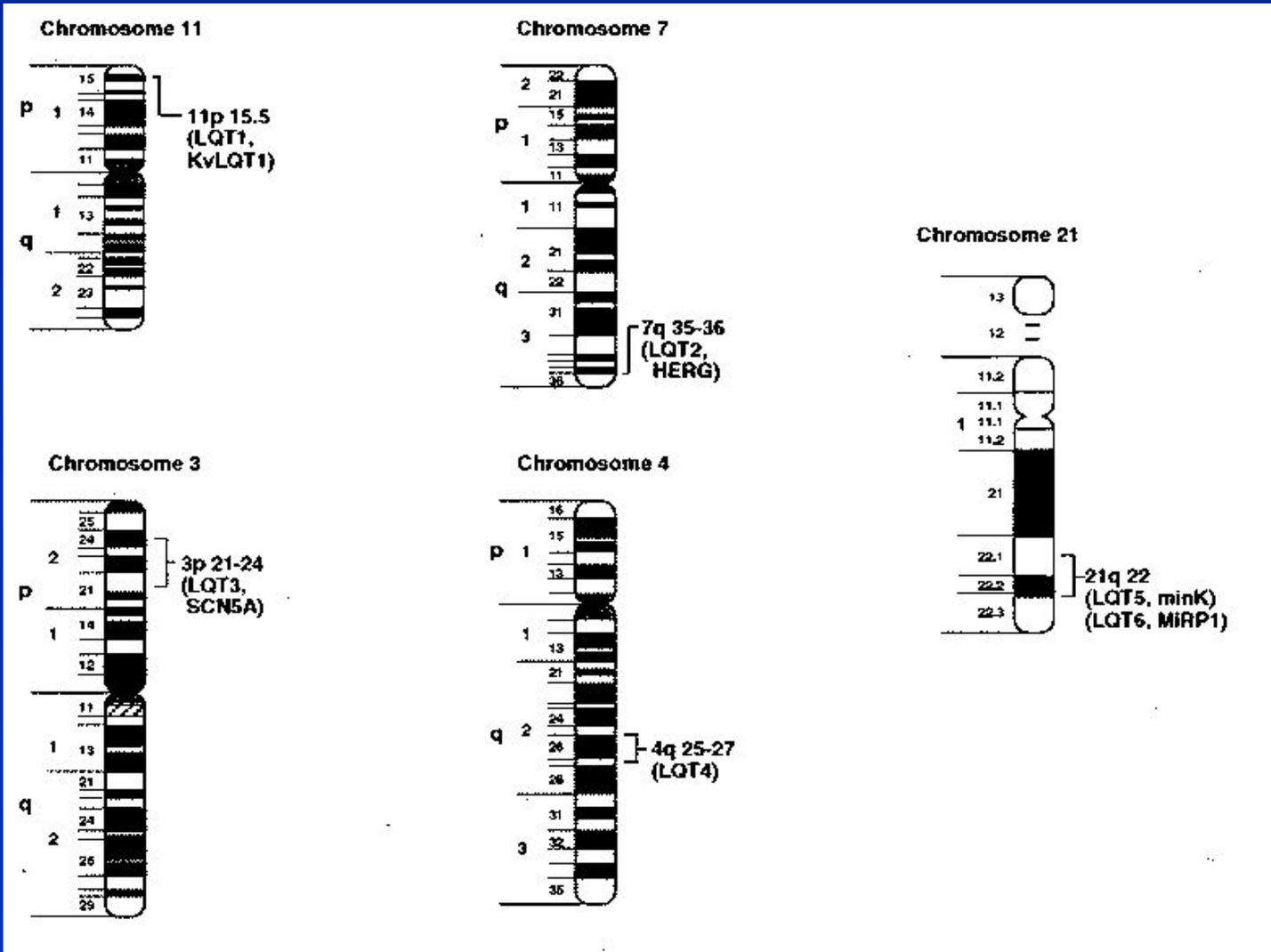
# Суммарные данные о мутациях при семейном синдроме длинного QT.

<u>Локус</u>	<u>LQT1</u>	<u>LQT2</u>	<u>LQT3</u>	<u>LQT5</u>	<u>Все</u>
Ген	KvLQT1 KCNQ1	HERG KCNH2	SCN5A SCN5A	min K KCNE1	гены
Место	11p15.5	7q35-36	3p21	21p22	
Найдено мутаций	78(49)	81(69)	13(8)	3(3)	175(129)

## Распределение локализации

Внекл-но	0	6	1	1	8
В мембране	32	14	4	0	50
Пора	9	12	0	N/A	21
Внутрикл-но	37	49	8	2	96
Всего	78	81	13	3	175

**Идеограммы хромосом 11, 7, 3, 4, и 21, показывающие приблизительную локализацию LQT1 (KVLQT1), LQT2 (HERG), LQT3 (SCN5A), LQT4, LQT5 (min K), LQT6 (MiRP1) соответственно.**



# Сицилианский Гамбит – новый подход к анализу механизмов аритмий сердца в связи с механизмом действия антиаритмических препаратов.

*Работа проводилась группой Европейских и Американских кардиологов-клиницистов и кардиологов-экспериментаторов:*

*P.J.Schwartz, M.J.Janse, M.R.Rosen, J.T.Bigger, J.G.Breithardt, A.M.Brown, A.J.Camm, Ed.Carmeliet, H.A.Fozzard, B.F.Hoffman, R.Lazzara, A.Mugelli, R.J.Myerburg, D.M.Roden, H.C.Strauss, R.L.Woosley, A.Zaza, W.F.Cambell, A.L.Waldo.*

## Цели данной работы:

критический анализ классификации антиаритмиков по В.Вильямсу;

постулирование единых мишеней для нервов, гормонов и препаратов;

формулирование понятия об уязвимом параметре.

Оптимальное антиаритмическое действие – правильный выбор уязвимого параметра и соответствующего препарата.

# Классификация В.Вильямса (в модификации Харрисона)

<u>Класс I</u>	<u>Блокаторы натриевых каналов</u>	
<u>Класс Ia</u>	<u>Класс Ib</u>	<u>Класс Ic</u>
<b>Угнетение</b> фазы 0 ПД	<b>Небольшой</b> эффект на фазу 0	<b>Отчетливое угнетение</b> фазы 0
<b>Замедление</b> проведения	ПД в нормальной ткани	ПД в нормальной ткани
<b>Замедление</b> реполяризации	<b>Угнетение</b> фазы 0 в аномальных волокнах. Ускорение реполяризации	<b>Замедление</b> проведения
ХИНИДИН	ЛИДОКАИН	ЭНКАИНИД
ДИЗОПИРАМИД	МЕКСИЛЕТИН	ФЛЕКАИНИД
ПРОКАИНАМИД	ТОКАИНИД	
<u>Класс II</u>	<u>Класс III</u>	<u>Класс IV</u>
Симпатолитические в-ва	<b>Замедление</b> реполяризации ПД	Блокаторы кальциевых каналов
ПРОПРАНОЛОЛ	АМИОДАРОН	ВЕРАПАМИЛ
МЕТАПРОЛОЛ	dI-COTALОЛ	ДИЛТИАЗЕМ

# Недостатки классификации В. Вильямса (слайд 1):

1. Классификация является гибридной: класс I и IV - это блокаторы ионных каналов; класс II – блокаторы рецепторов; III – комбинированное действие на процессы реполяризации потенциала действия. Кроме того, влияние, характерное для одного класса веществ может быть вызвано разными механизмами; например, удлинение ПД может быть следствием блокирования одного или нескольких калиевых каналов или модификацией активности натриевых и кальциевых каналов.

2. Классификация предусматривает антиаритмическое действие в результате блокирования каналов и токов. В то же время классификация не предусматривает, что активация определенных каналов или рецепторов может привести к антиаритмическому действию.

3. Классификация не является полной и не включает  $\alpha$ -адреноблокаторов, холинергических агонистов, дигиталиса и аденозина. Не учитывается потенциальная роль агентов, модулирующих функцию проводимости по щелевым контактам, возможное влияние на насосы и ионообменные механизмы.

## Недостатки классификации В. Вильямса (слайд 1):

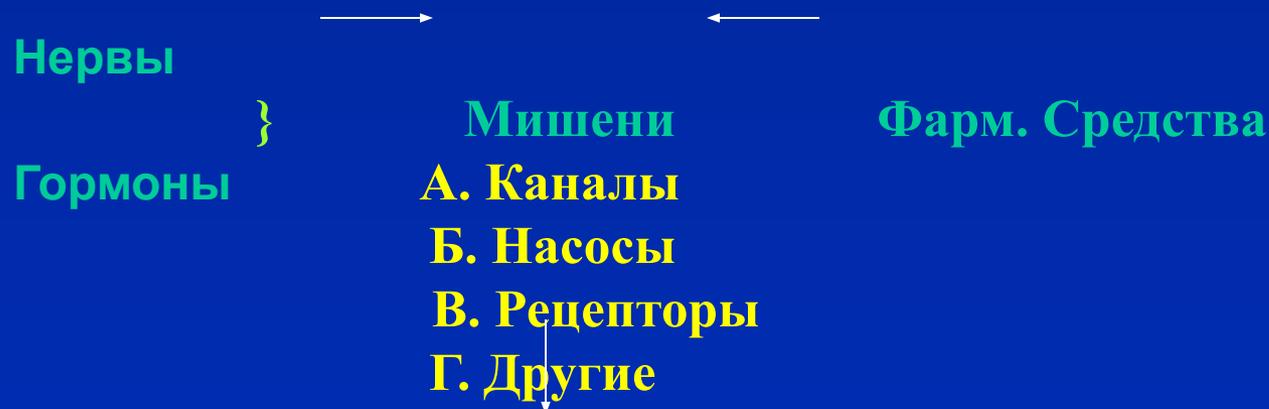
4. Классификация базируется на данных, полученных на здоровых тканях и не учитывает различия в реакциях каналов, рецепторов и насосов в пораженном миокарде.

5. Классификация не учитывает того, что антиаритмические в-ва могут оказывать свое влияние различным образом: замедляя тахикардию, прекращая тахикардию или предотвращая ее возникновение.

6. Классификация сильно упрощает проблему механизмов антиаритмического воздействия и тем самым создает ошибочное впечатление о том, что мы знаем об этой проблеме больше, чем мы знаем на самом деле.

*(Цитируется по оригиналу Сициланского Гамбита – Circulation, v.84, N 4, p.1831-1851, 1991.)*

# Элементы классификационной системы Сицилианского Гамбита – единые мишени для нервов, гормонов и препаратов.



## Механизмы аритмий

- А. Клеточные
- Б. Экспериментальные животные
- В. Клиника

*М.Р.Розен «Антиаритмические вещества: обучение врачей и фармакологов», Кардиология, №6, с19-27, 1996.  
( Версия Сицилианского Гамбита на русском языке )*

## Положение Гамбита об уязвимых параметрах:

- I. Для каждого аритмогенного механизма специфическое изменение одного или нескольких электрофизиологических свойств может быть достаточным для прекращения аритмий или их предотвращения.
  
- II. Среди нескольких возможных эффективных изменений в электрофизиологических свойствах обычно влияние на один параметр бывает наиболее эффективным и с наименьшими побочными действиями.

*Это и есть уязвимый параметр.*

# Циркуляция возбуждения ( Re-entry)

*При Re-entry между фронтом волны возбуждения и хвостом рефрактерности может быть длинный и короткий возбудимый мостик (зазор) и поэтому*

существует два уязвимых параметра для предотвращения и подавления

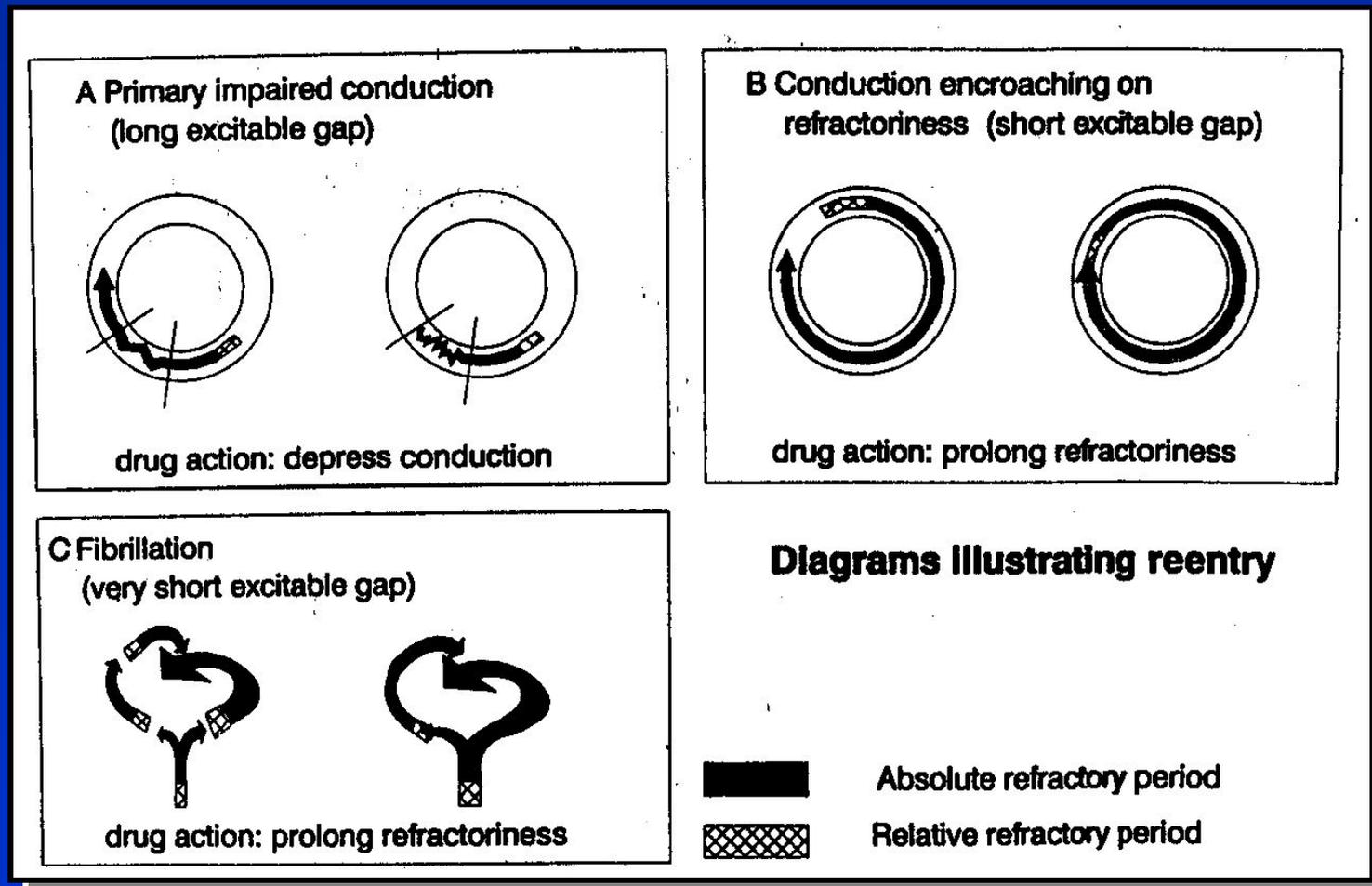
## Re-entry:

при длинном возбудимом мостике уязвимый параметр- **проведение**, которое должно угнетаться;

при коротком возбудимом мостике уязвимый параметр – **рефрактерность**, которая должна увеличиваться

# Механизмы циркуляции возбуждения и пути ее прекращения.

При большом возбудимом мостике угнетение проведения может прекратить циркуляцию (A), при коротком (B) и очень коротком (C) возбудимом мостике увеличение рефрактерности может прекратить аритмию.



# Ортодромная тахикардия с синдромом WPW.

- Механизм аритмии
- Уязвимый параметр
- I. Терапевтический выбор
- Мишени
- Вещества

Re-entry с длинным возбудимым мостиком  
Проведение и возбудимость ( угнетение )  
Влияние на А-В проведение  
I<sub>Ca-L</sub>  
Блокаторы кальциевых каналов

- Механизм аритмии
- Уязвимый параметр
- II. Терапевтический выбор
- Мишени
- Вещества

Re-entry с длинным возбудимым мостиком  
Проведение и возбудимость ( угнетение )  
Замедление быстрого проведения по  
дополнительному пути  
I<sub>Na</sub>  
Блокаторы натриевых каналов

- Механизм аритмии
- Уязвимый параметр
- III. Терапевтический выбор
- Мишени
- Вещества

Re-entry с коротким возбудимым мостиком  
Рефрактерный период ( увеличение )  
Влияние на проведение по дополнит. пути  
I<sub>K</sub>  
Блокаторы калиевых каналов

# Torsade de Pointes

Механизм аритмии  
Уязвимый параметр  
I. Терапевтический выбор

Мишень  
Вещества

Ранние постдеполяризации (тригг. акт-сть)  
ПД должен быть укорочен  
Укорочение ПД, активируя выходящие токи

$I_K$  должен быть активирован  
Ваготонические в-ва,  $\beta$ -агонисты

Механизм аритмии  
Уязвимый параметр  
II. Терапевтический выбор

Мишень  
Вещества

Ранние постдеполяризации (тригг. акт-сть)  
Укорочение ПД, увеличение ритма сердца  
Стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов  
Блокирование  $M_2$  – холинорецепторов  
 $\beta$ -агонисты, ваголитические в-ва

Механизм аритмии  
Уязвимый параметр  
III. Терапевтический выбор

Мишень  
Вещества

Ранние постдеполяризации (тригг. акт.)  
Триггерная акт-сть должна быть угнетена.  
Блокирование входящих токов  
 $I_{Na}$  ( блок ),  $I_{Ca-L}$  ( блок )  
Блокаторы Ca и Na – каналов, Mg.

# Заключительная схема Сицилианского Гамбита

## Обозначения:

В разделе каналы – кружки обозначают способность к блоку: светлые - низкая; штрихованные – умеренная темные – высокая. А-блокатор активного состояния,

I – блокатор инактивированного состояния.

В других разделах – маркируется та же градация действия кружками как и в каналах.

В разделе рецепторы:

Светлые прямоугольники – агонист, Заштрихованные наполовину-антагонист.

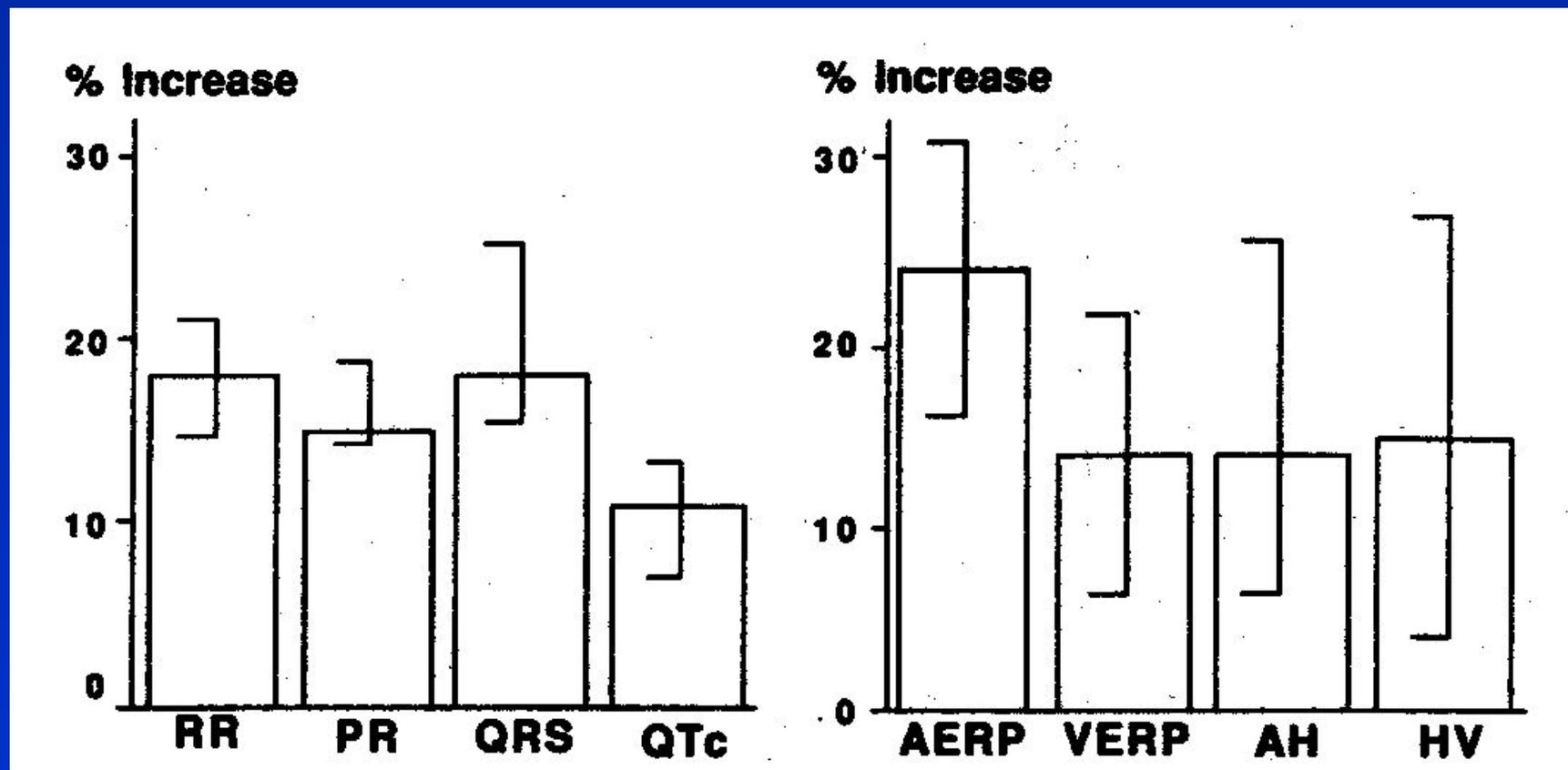
Треугольники – агонист/антагонист.

Другие обозначения: Б – быстрое, Ср – среднее, М – медленное блокирование; ФЛЖ – функция левого желудочка; СР – синусовый ритм; ЭКВ – экстракардиальные влияния.

Вещества	Каналы						Рецепторы				Насосы Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> - АТФазе	Клинические эффекты					
	Na <sup>+</sup>			Ca <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup>	I <sub>h</sub>	α	β	M <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>		ФЛЖ	СР	ЭКВ	PQ(R)	QRS	JT
	Б	Ср	М														
Лидокаин	○	▨									→	→	⊗			↓	
Мексилетин	○	▨									→	→	⊗			↓	
Токаинид	○	▨									→	→	●			↓	
Морицизин	I										↓	→	○			↓	
Прокаинамид		⊕			⊗						↓	→	●	↑	↑	↑	
Дизопирамид		⊕			⊗				○		↓	→	⊗	↑↓	↑	↑	
Хинидин		⊕			⊗	○			○		→	↑	⊗	↑↓	↑	↑	
Пропафенон		⊕							⊗		↓	↓	○	↑	↑		
Флекаинид			⊕		○						↓	→	○	↑	↑		
Энкаинид			⊕								↓	→	○	↑	↑		
Бепридил	○			●	⊗						?	↓	○			↑	
Верапамил	○			●				⊗			↓	↓	○	↑			
Дилтиазем				⊗							↓	↓	○	↑			
Бретилиум					●		▣	▣			→	↓	○			↑	
Соталол					●			●			↓	↓	○	↑		↑	
Амиодарон	○			○	●		⊗	⊗			→	↓	●	↑		↑	
Алинидин					⊗	●					?	↓	●				
Надолол								●			↓	↓	○	↑			
Пропранолол	○							●			↓	↓	○	↑			
Атропин									●		→	↑	⊗	↓			
Аденозин											?	↓	○	↑			
Дигоксин									▣	●	↑	↓	●	↑		↓	

# Изменение электрокардиографических (слева) и электрофизиологических параметров (справа) при длительной терапии амиодароном.

Показаны средние величины и стандартные отклонения от среднего. Данные иллюстрируют изменения характерные для всех классов веществ, что проявляется в замедлении синусового ритма, А-В проведения, внутрижелудочкового проведения и рефрактерных периодов предсердий и желудочков.



# Вещества, вызывающие Torsade de Pointes:

## **1. Антиаритмические препараты:**

Хинидин,  
Дизопирамид,  
Прокаинамид ( N-Acetyl-procainamide),  
Соталол,  
Амиодарон.

## **2. Кальциевые антагонисты:**

Бепридил,  
Лидофлазин,

## **3. Психотропные средства:**

Тиоридазин  
Трициклические антидепрессанты,  
Пимозил.

## **4. Антибиотики:**

Эритромицин,  
Пентамидин,  
Триметоприм-сульфа,

## **5. Антигисаминные пр-ты:**

Терфенадин,  
Астемозол.

## **6. Другие в-ва: пробукол, цизаприд, кетанзерин, теродилин.**

# Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia

Charulatha Ramanathan<sup>1</sup>, Raja N Ghanem<sup>1</sup>, Ping Jia<sup>1</sup>, Kyungmoo Ryu<sup>1</sup> & Yoram Rudy<sup>1,2</sup>

Over 7 million people worldwide die annually from erratic heart rhythms (cardiac arrhythmias), and many more are disabled. Yet there is no imaging modality to identify patients at risk, provide accurate diagnosis and guide therapy. Standard diagnostic techniques such as the electrocardiogram (ECG) provide only low-resolution projections of cardiac electrical activity on the body surface. Here we demonstrate the successful application in humans of a new imaging modality called electrocardiographic imaging (ECGI), which noninvasively images cardiac electrical activity in the heart. In ECGI, a multielectrode vest records 224 body-surface electrocardiograms; electrical potentials, electrograms and isochrones are then reconstructed on the heart's surface using geometrical information from computed tomography (CT) and a mathematical algorithm. We provide examples of ECGI application during atrial and ventricular activation and ventricular repolarization in (i) normal heart (ii) heart with a conduction disorder (right bundle branch block) (iii) focal activation initiated by right or left ventricular pacing, and (iv) atrial flutter.

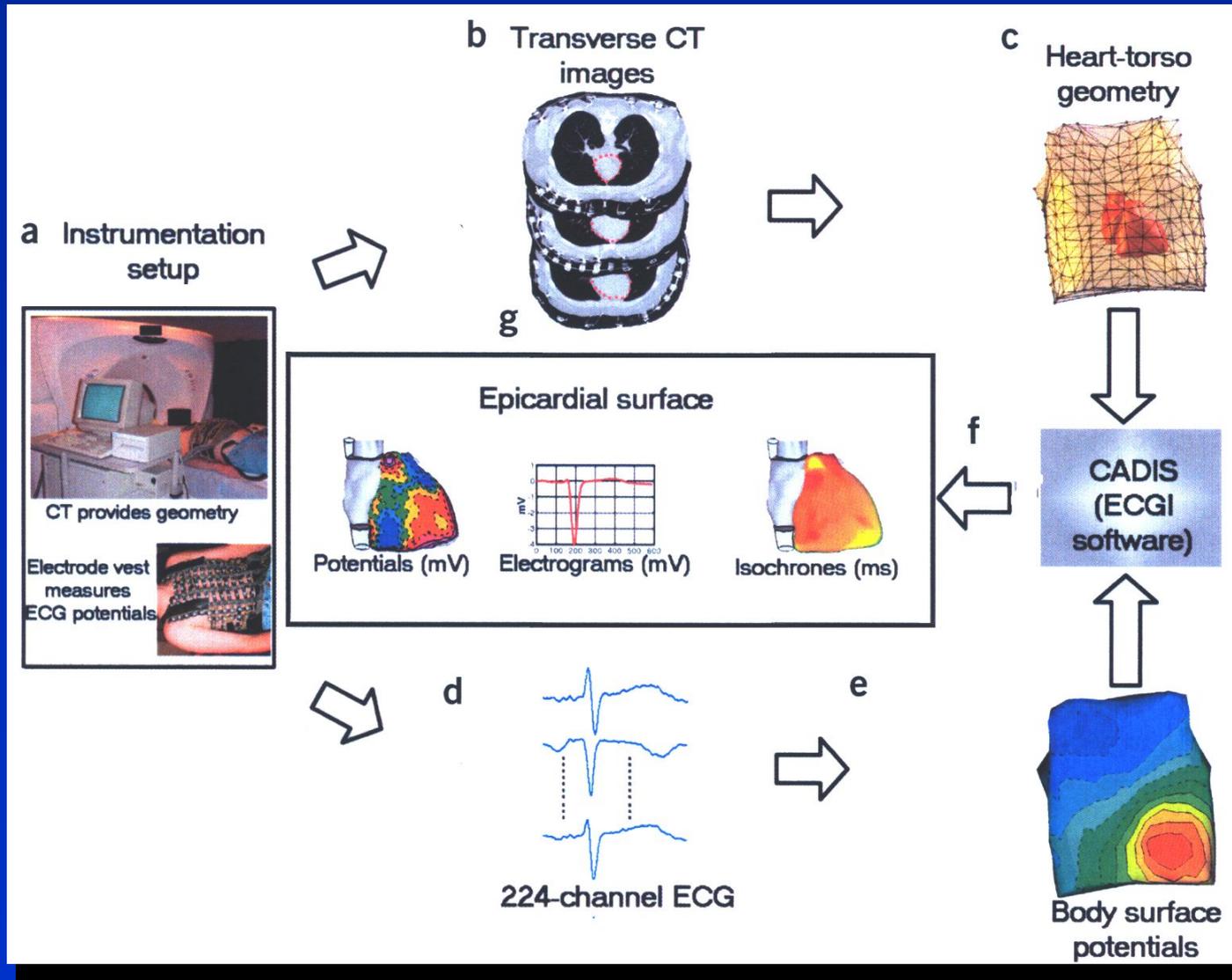
human application. In this report we describe the first ECGI application in human subjects using our current imaging methodology.

## RESULTS

### Subject selection

To demonstrate the imaging capabilities of ECGI for normal and abnormal cardiac excitation, we present images from four human studies: (i) normal activation and repolarization (subject N); (ii) right bundle branch (RBB) block (subject R), a conduction abnormality in which conduction through the right bundle branch of the specialized conduction system is blocked, and the impulse originating in the sinoatrial node is conducted from atria to ventricles through the left bundle branch (LBB) only; (iii) right-ventricular (RV) and left-ventricular (LV) pacing (subject P), an example of the ability of ECGI to image ventricular arrhythmias of focal origin, and to locate arrhythmogenic foci (simulated by pacing sites) or exit sites of reentry pathways during ventricular tachycardia; and (iv) chronic atrial flutter (subject AFL), an example of the ability of ECGI to image atrial arrhythmias.

# Схема преобразования сигналов ЭКГ в эпикардиальные электрограммы и дальнейшее построение изохрон возбуждения.



# Карты активации предсердий в контроле (A) и при мерцании-трепетании предсердий, построенных с помощью метода Rudy.

