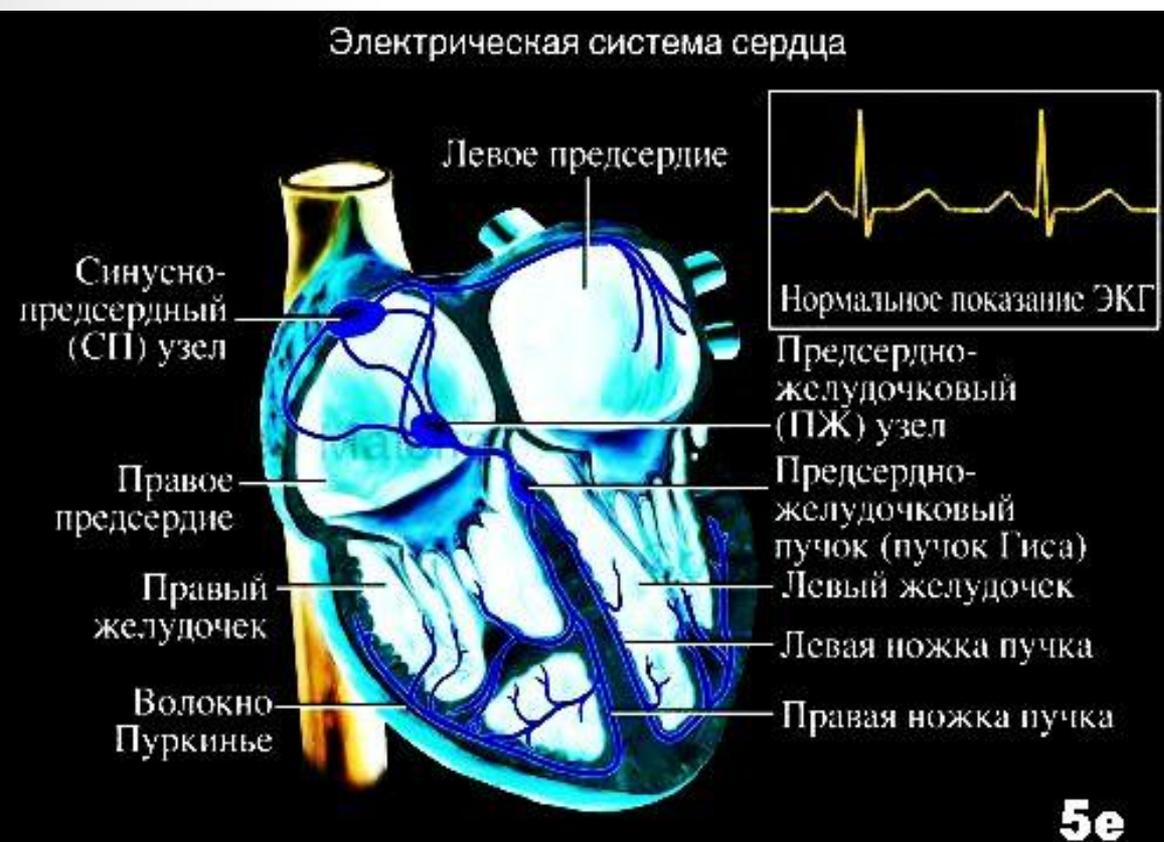


АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА



Основными функциями клеток сердца являются:

- автоматизм,
- возбудимость,
- рефрактерность,
- проводимость,
- сократимость

ПД кардиомиоцита и трансмембранные ионные потоки через специфические каналы (упрощенная схема, Катцунг Б. Г., 1998)

ПД - результат активных трансмембранных ионных потоков.

ПД КАРДИОМИОЦИТА состоит из следующих фаз:

0 - фаза деполяризации (БЫСТРЫЙ вход Na^+ внутрь клетки);

1 - фаза начальной быстрой реполяризации (начало выхода K^+ из клетки и вход Cl^-);

2 - фаза медленной реполяризации или «плато» (вход Ca^{2+} внутрь клетки, уравнивающий выход K^+);

3 - фаза быстрой реполяризации (выход K^+ , восстанавливающий исходный потенциал клетки);

4 - фаза восстановление баланса ионов: обмен K^+ на Na^+ и Na^+ на Ca^{2+} .

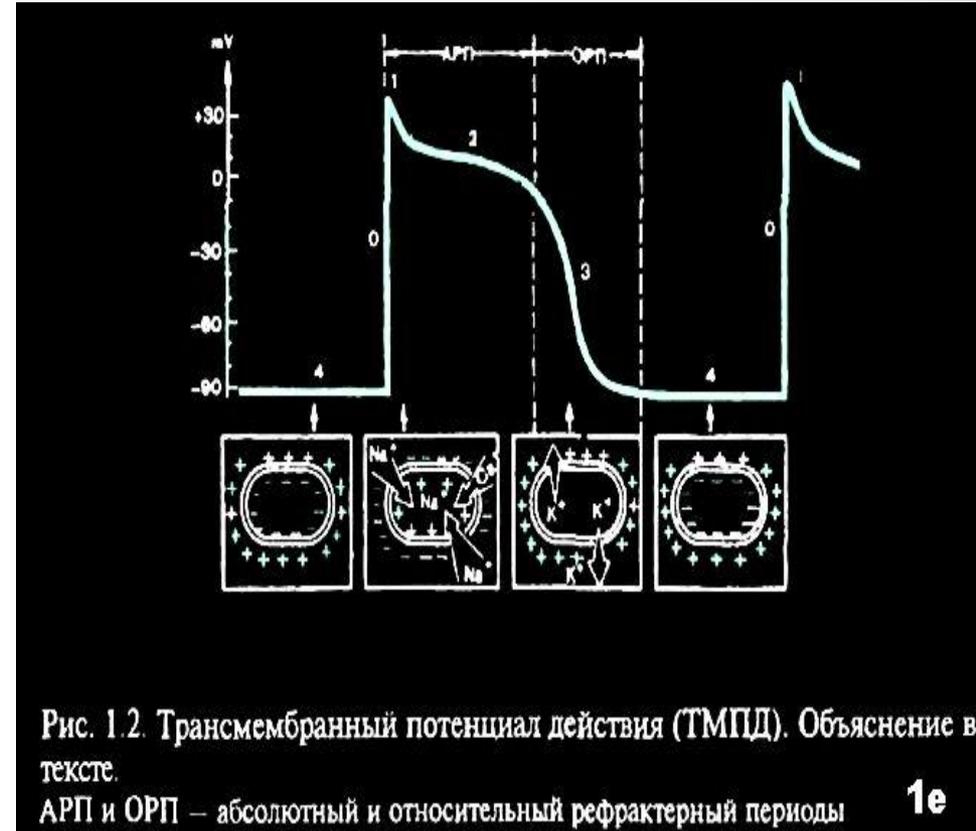


Рис. 1.2. Трансмембранный потенциал действия (ТМПД). Объяснение в тексте.

АРП и ОРП – абсолютный и относительный рефрактерный периоды

ПД САУ и трансмембранные ионные потоки через специфические каналы

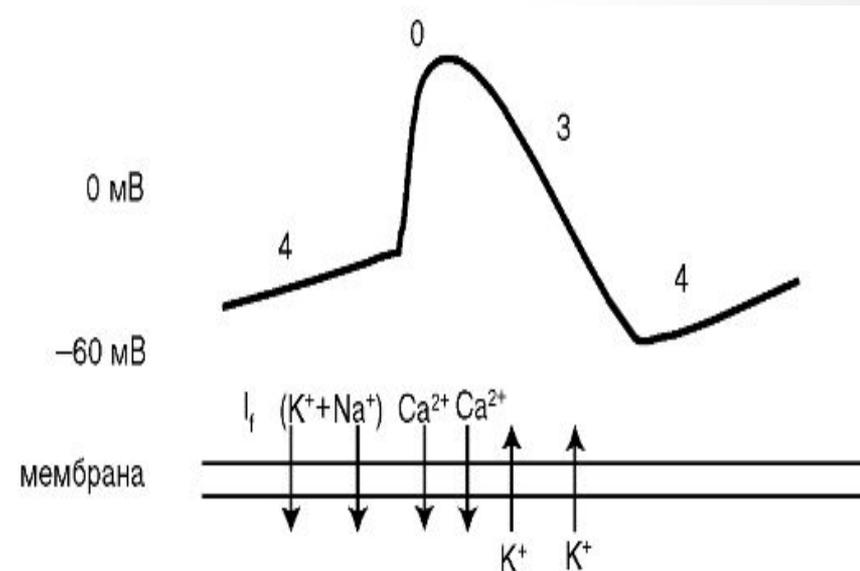
(упрощенная схема, Катцунг Б. Г., 1998)

В 4-ю фазу происходит постепенное ↓отрицательного потенциала - спонтанная (медленная) диастолическая деполяризация (МДД), вызывающая при достижении порога спайк-фазу.

Трансмембранные МЕДЛЕННЫЕ ионные потоки внутрь клетки в 4 фазу - осуществляется по:

1. Ca^{2+} - каналам (главным образом T и в меньшей степени L) - токи Ca^{2+}
2. F-каналам (“funny” – “забавные”) - смешанный ток ионов Na^+ и K^+ , при этом активируются
 - в период гиперполяризации мембраны, а не в период деполяризации,
 - вследствие прямого связывания с цАМФ, а не путем фосфорилирования каналов

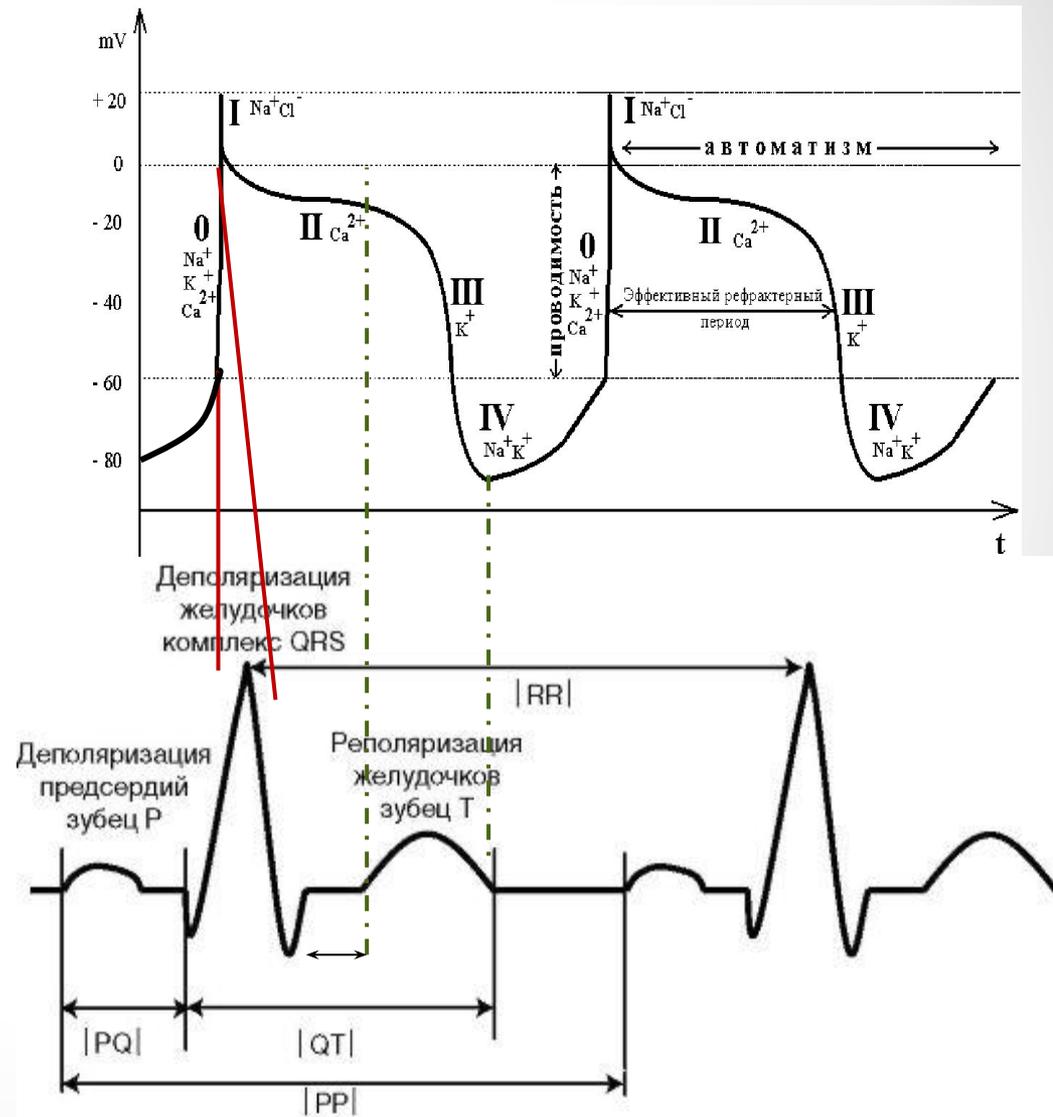
Особенности ПД в клетках, обладающих АВТОМАТИЗМОМ (Р-клетки САУ и АВУ):



Деполяризация плавно переходит в реполяризацию, отдельные фазы реполяризации ПД трудно разграничить

Происхождение зубцов и интервалов ЭКГ

- деполяризация предсердий проявляется на ЭКГ зубцом **P**,
- реполяризация **П** - не видна;
- интервал **PQ** отражает время, необходимое для проведения возбуждения от САУ к миокарду **Ж** - АВ-проводение;
- деполяризация желудочков проявляется комплексом **QRS** = фаза **0**;
- реполяризация **Ж** - **ST = I, II** и зубцом **T = III**;
- интервал **QT** охватывает деполяризацию и реполяризацию **Ж**, поэтому называется электрической систолой;
- интервалы **PP** и **RR** в норме отражают автоматизм САУ.



Механизмы аритмогенеза

1. Нарушения образования импульса (автоматизма) в САУ → Н/Ж аритмии

связанные с нарушением автоматизма САУ - способность клеток автоматически вырабатывать электрические импульсы → изменение ЧСС: тахикардия, брадикардия

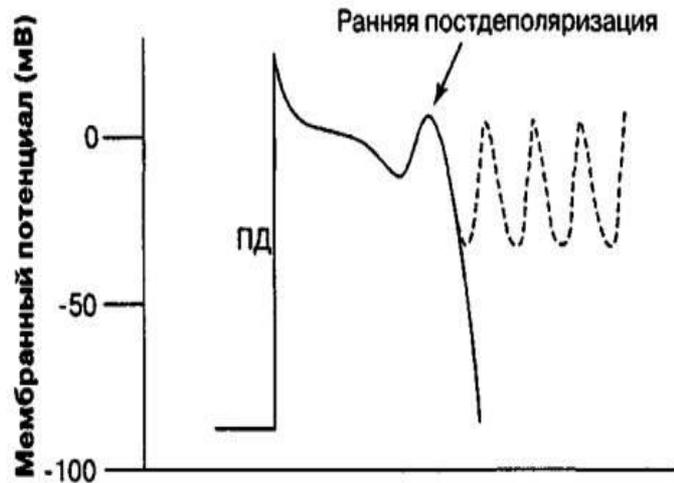


Рис. 11.7. Триггерная активность. Ранняя постдеполяризация (указана стрелкой) наблюдается еще до полной реполяризации потенциала действия (ПД). Частые повторные постдеполяризации (пунктирная кривая) могут генерировать частые потенциалы действия и приводить к возникновению тахикардии

2. Нарушения возбудимости

→ появлением несинусового ритма:

- ❖ Триггерная активность (ранние и поздние постдеполяризации) → формирование патологического автоматизма в клетках проводящей системы (гетеротропные) и рабочего миокарда (эктопические очаги).

проявляется

2а. ранней следовой депполяризацией (РСД) → желудочковую тахикардию типа «пируэт» при:

1. ↓ концентрации K^+ и Mg^{2+} во внеклеточной жидкости
2. возбуждении β -АР
3. врожденном или приобретенном удлиненном интервале QT

Механизмы аритмогенеза

2б. Поздней следовой деполяризации:

1. развивается сразу после 3 фазы ПД (колебательные постдеполяризационные потенциалы)
2. возникает при избытке Ca^{2+} в миокарде (на фоне стресса, ишемии, отравлении СГ, тахикардии)

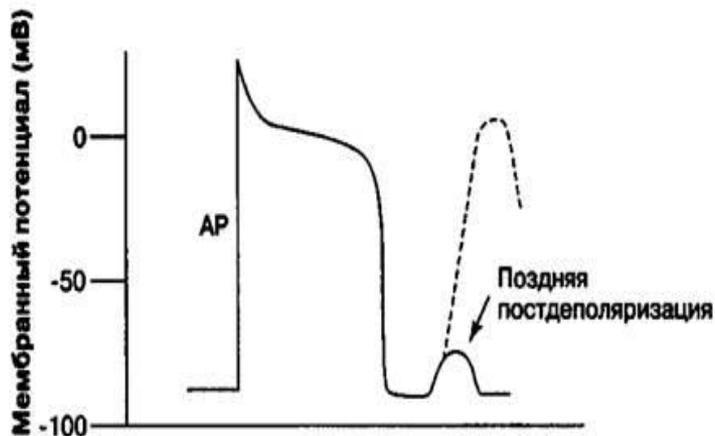


Рис. 11.8. Тригерная активность. Поздняя постдеполяризация (указана стрелкой) наблюдается сразу после полной реполяризации потенциала действия (ПД). Если поздняя постдеполяризация достигает величины порогового потенциала, то генерируется новый потенциал действия (пунктирная кривая)

3. Нарушение проведения импульса

- Феномен повторного входа возбуждения (re-entry).
 - а. Блокада в одном или обоих направлениях без возврата возбуждения - блокада ножек пучка Гиса; волокон Пуркинье
 - б. Блокада в одном направлении с возвратом возбуждения – Н/ЖТ при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ), желудочковая тахикардия (ЖТ) и др.
- Затухающее проведение импульса в проводящей системе сердца.
- ↑ периода рефрактерности.
- ↓ максимального диастолического потенциала покоя.

инструментальные методы диагностики аритмий

Неинвазивные:

- Электрокардиография (ЭКГ) : интервал PQ
- Мониторирование ЭКГ по Холтеру
- Проба с физической нагрузкой
- Электрокардиография высокого разрешения (ЭКГ ВР) - исследование поздних потенциалов желудочков
- Определение вариабельности сердечного ритма (ВСР)
- Определение барорецепторной чувствительности (БРЧ)
- Определение дисперсии интервала QT
- Изучение альтернации волны T
-

Инвазивные

- Внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ)
- Чреспищеводное электрофизиологическое исследование (ЧпЭФИ)
- Тилт – тест (пассивная ортостатическая проба) применяется для изучения механизмов нарушения автономной регуляции и развития синкопе.

КЛАССИФИКАЦИЯ ААС

(Vaughan-Williams E., 1969, с изменениями и дополнениями):

I класс (Na⁺-блокаторы; мембраностабилизирующие средства):

подкласс IA – *умеренное замедление быстрой деполяризации*: хинидин, прокаинамид (новокаинамид), дизопирамид (ритмилен), аймалин;

подкласс IB – *минимальное замедление деполяризации, укорочение реполяризации*: **лидокаин** (ксикаин), тримекаин (мезокаин), мексилетин (мекситил), фенитоин (дифенин);

подкласс IC - *выраженное замедление деполяризации*: **пропафенон** (пропанорм), **лаптаконитина г/бр** (аллапинин), морацизин (этмозин), флекаинид (тамбокор), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (этацизин);

II класс (β-адреноблокаторы): **пропранолол** (анаприлин), **метопролол**, **атенолол** (тенормин), **бисопролол**, **эсмолол** (бревиблок);

III класс (блокаторы K⁺-каналов) - замедляющие (↑) реполяризацию: **амиодарон** (кордарон), **соталол** (соталекс), бретилий (бретилия тозилат, орнид), дофетилид (тикозин), ибутилид (корверт), нибентан, тедисамил, азимилид, дронедарон;

IV класс (бл-ры Ca²⁺-каналов) – замедление автоматизма и АВ-проведения:

- **верапамил** (изоптин, финоптин), **дилтиазем** (кардил), **галлопамил**. •

Лекарственные средства, обладающие антиаритмическими свойствами,

не вошедшие в классификацию E. Vaughan-Williams

I. Препараты с первичным антиаритмическим действием:

- Аденозин и аденозина фосфат - активаторы K-каналов.
- Электролиты (препараты K^+ , Mg^{2+} аспарагинат; калия хлорид).
- **Ивабрадин** (кораксан) - ингибитор F-каналов (медленного тока Na^+ и K^+).
- Сердечные гликозиды (**дигоксин**, строфантин).
- Алинидин, фалипамил - блокаторы Cl^- - каналов P-клеток САУ- (*опыт применения в России отсутствует*)

II. Препараты со вторичным антиаритмическим действием:

- Ингибиторы АПФ (**каптоприл**, **эналаприл** и пр.).
- Статины (**симвастатин**, **аторвастатин**, ловастатин, розувастатин, **фенофибрат** и пр.).
- Полиненасыщенные жирные кислоты (омакор).

Лекарственные средства для лечения БРАДИАРИТМИЙ (не предназначены для лечения органических дисфункций САУ и АВУ)

- М-холиноблокаторы: **атропин**, препараты красавки.
- Дигидропиридиновые блокаторы Ca^{2+} : **нифедипин**, **амлодипин**, **фелодипин**.
- Ингибиторы фосфодиэстеразы: **теофиллин**.

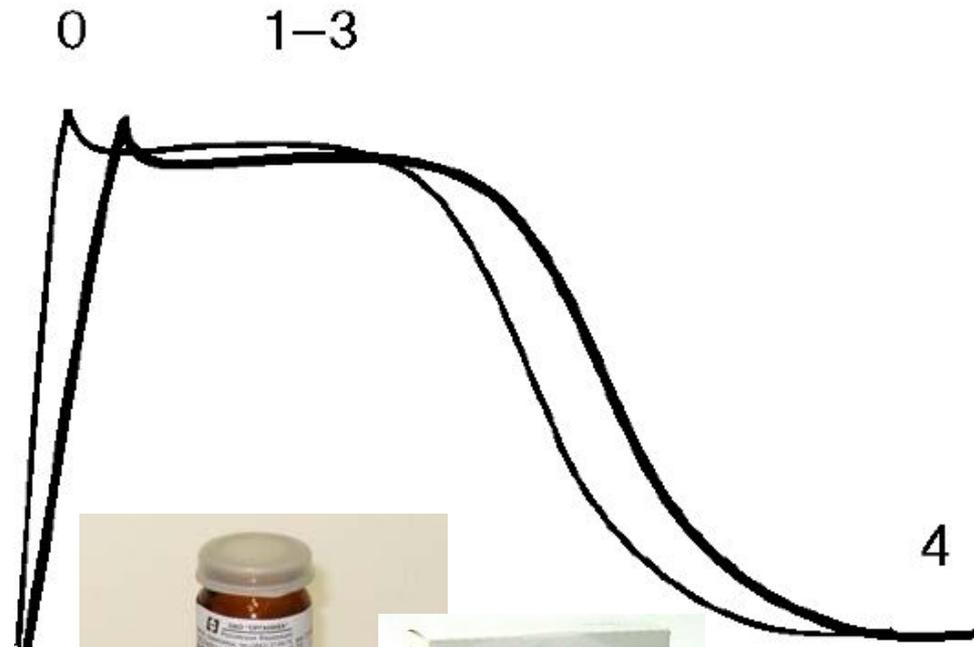
ААС блокируют те или иные ионные каналы, вызывая изменения ПД → электрических свойств миокарда и проводящей системы.

фаза ПД	1А	1В	IC	II	III	IV
Na⁺ /Ca²⁺ каналы						
Возб-ть/автоматизм (4 фаза)	↓↓/↑↓	↓↓/↑↓	↓↓/↑↓	↓/↓↓↓	↓↓/↓↓	/↓↓
Скорость 0 фазы (проводимость, QRS)	↓↓	0/↓/↑	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓
K⁺ каналы 1 и 3 фазах = продолжительность ЭРП → QT						
в предсердиях (П)	↑	0	0	0/↑	↑↑	↑↑/↑
Желудочках (Ж)	↑	↓↓	0	0/↑	↑↑	0
ЭРП/П ПД	↑	↑	0	0	↑	↑
Область действия	П, Ж	Ж	П, Ж	САУ, АВУ, Ж	П, Ж	САУ, АВУ
Эффективность	++	+	+++	+	++/+++	+
Некардиальная токсичность	+++	+	+	+	+/++++	+
проаритмии	++	+	+++	0	++/+	0

ААС IА класса

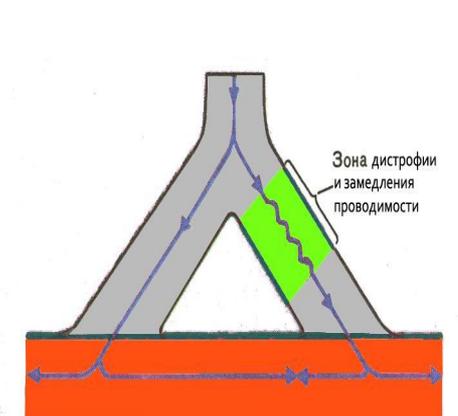
- Блокада Na^+ (умеренная) → замедление деполяризации (фаза 0) → ↓ (умеренное) проведения → на ЭКГ расширение комплекса *QRS* ;
- Блокада K^+ каналов → ↑ реполяризации (фазы 1-3) и ППД и ↑ рефрактерности миокарда → удлинен. интервала *QT*.
- Неоднозначное влияние на функцию САУ и АВУ:
 - обычно - ↑ автоматизма САУ и скорости проведения в АВУ (ваголитический эффект),
 - при исходной дисфункции САУ или АВУ - прямое угнетение их функции.

Влияние препаратов IА класса на ПД кардиомиоцита: тонкая линия - ПД в норме; **жирная линия** - изменения ПД под влиянием ААС IА класса

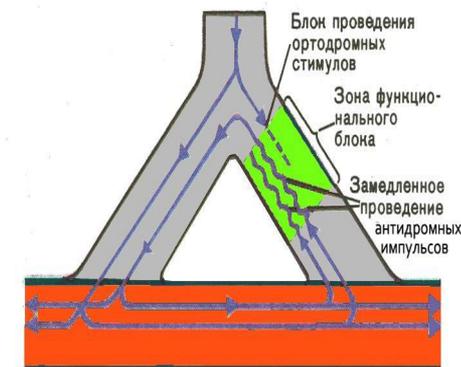


Применяют

- купирования и профилактики фибрилляции предсердий (ФП) и трепетания предсердий (ТП), купирования наджелудочковых тахикардий (НЖТ)
- желудочковых тахикардий (ЖТ)



Замедление проводимости в волокне Пуркинье находящегося в состоянии дистрофии



Односторонний блок, возникший под влиянием антиаритмических препаратов

Побочное действие

Кардиальные - аритмогенное д-е

- блокируя Na^+ каналы → возникновению в таких участках неполного однонаправленного блока и возникновению аритмий повторного входа возбуждения (re-entry);
- ускорение АВ проведения с резким ↑ ритма при ФП и ТП;
- фибрилляция желудочков
- А/В блокада I – III степени, блокада ножек пучка Гиса

Некардиальные

- ↓ АД, синкопы
- Диплопия, депрессии
- Диспепсии
- Р-ии гиперчувствительности (крапивница, волчаноподобный снд-м → **антиядерные АТ**)
- Гепатит → ф-я печени
- Миелодепрессия → картина крови

Механизм возникновения аритмии по механизму повторного входа возбуждения под влиянием антиаритмических препаратов

ААС IV класса

- Блокада Na^+ каналов (инактивированных \rightarrow выражена в поврежденной или ишемизированной аритмогенной ткани, при учащении ритма) \rightarrow замедляют МДД – 4 фаза ПД преимущественно в очаге аритмии.
- \downarrow триггерных ритмов в волокнах Пуркинье за счет укорочения ПД (умеренное).
- АВ проводимость не изменяют (лидокаин, мексилетин) и ускоряет (дифенин) деполяризацию в фазе 0
- проводимость Na -каналов после блока восстанов. быстро - 0,1-0,4 сек
- Подавление поздних постдеполяризаций (слабое).
- \uparrow выхода K^+ \rightarrow укорочение реполяризации (фазы 1-3) - укорочение ПД \rightarrow \downarrow рефрактерности миокарда желудочков .
- Отсутствие значимых изменений P , PQ , QRS ; QT укорачивается или не изменяется.

Влияние препаратов IV класса на ПД кардиомиоцита:

жирная линия - ПД в норме;

пунктир - изменения ПД под влиянием ААС IV класса

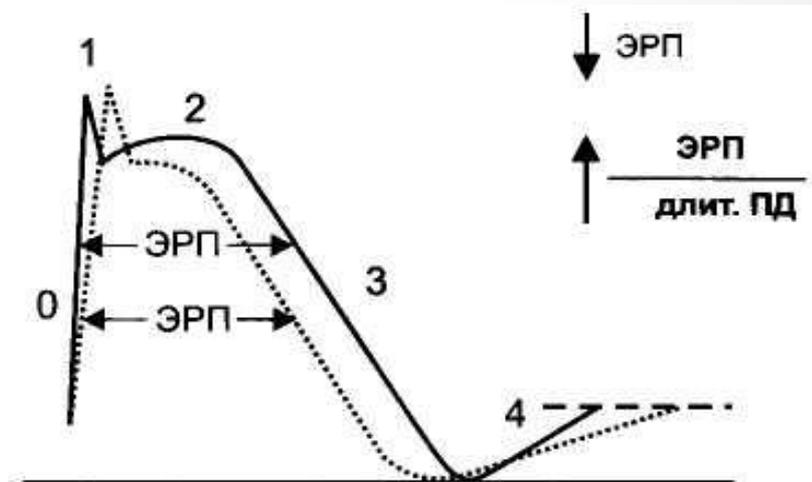


Рис. 38. Влияние лидокаина на потенциал действия волокна Пуркинье.

ААС 1В Класс:

Эффективность и
показания к применению

1. Высокая эффективность при ЖТ:

- Желудочковые экстрасистолы
- Профилактика фибрилляции желудочков

2. Низкая эффективность при Н/ЖТ (за исключением аритмий при гликозидной интоксикации).

3. Отсутствие влияния на САУ, АВУ и миокард предсердий из-за более короткого ПД в предсердиях.

**Низкая вероятность возникновения
проаритмии и отсутствие
кардиодепрессии.**



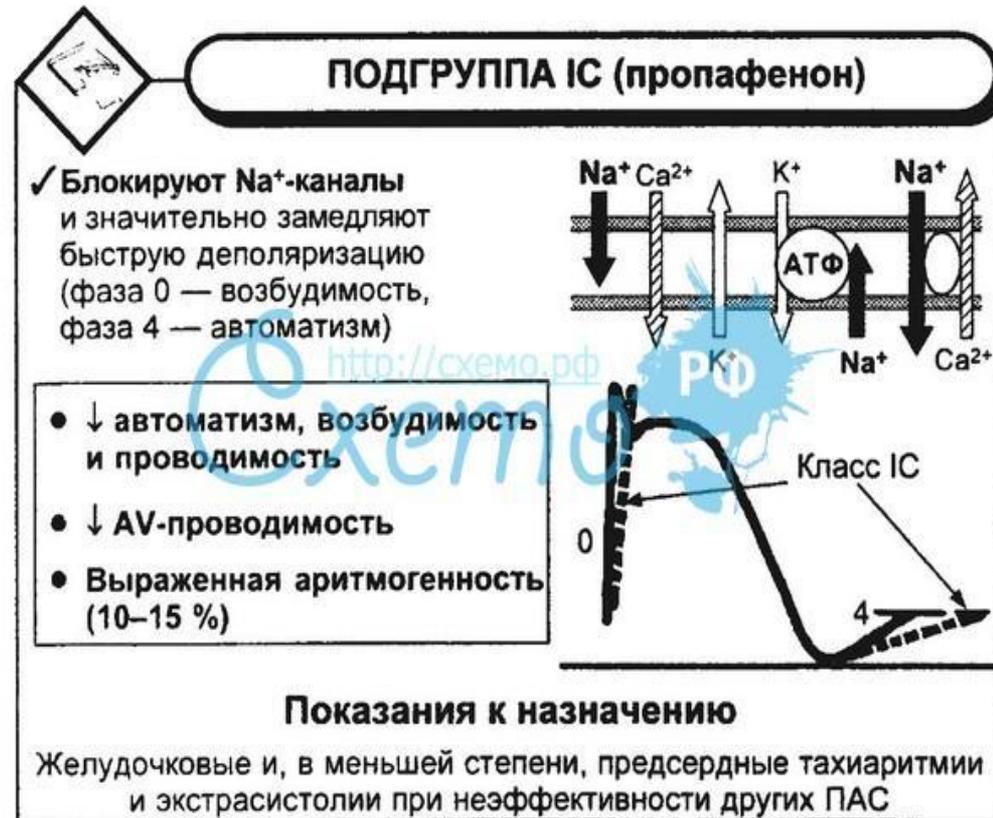
ААС IC класса

- Блокада открытых и инактивир Na^+ и Ca^{2+} каналов в П и Ж выраженная → угнетает автоматизм С/А и эктопич. И гетеротропных узлов
- Замедление деполяризации (фаза 0) → ↓ проведения в миокарде П, А/В узле, Ж (значительное).
- реполяризация не изменяется (фазы 1-3)

На ЭКГ:

- расширение зубца *P*,
- удлинение интервала *PQ*,
- расширение комплекса *QRS*;
- интервал *QT* не изменяется или несколько удлиняется (за счет расширения комплекса *QRS*).

Влияние препаратов IC класса на ПД кардиомиоцита: жирная линия линия - ПД в норме; пунктир - изменения ПД под влиянием ААС IC класса



- Высокая эффективность при Н/ЖТ и ЖТ.
- Угнетение сократимости миокарда → кардиодепрессия.
- Высокий аритмогенный потенциал – провокация ЖТ.
- ↑ смертность при лечении аритмий у больных с постинфарктным кардиосклерозом, значительной дилатацией камер сердца, внутрижелудочковыми блокадами

Профилактика и лечение

1. экстрасистолий Н/Ж и Ж
2. пароксизмальных нарушений ритма (синдром ВПУ, фибрилляция и трепетание) П
3. предсердно-желудочковой re-entry тахикардии

Эффективность и показания к применению



ААС ІС класса

Противопоказания к применению

1. СА-блокада II-степени
2. Синдром слабости синусного узла
3. АВ II-III ст.
4. Блокада в/желудочковой проводящей системы
5. Тяжелая недостаточность **печени, почек** и сердца
6. Сосудистая гипотензия

Побочное действие

1. Брадикардия, АВ и СА блокады
2. Ухудшение течения СН
3. Аритмогенное д-е
4. ЭКГ признаки токсического действия:
 - расширение QRS;
 - удлинен. Q-T;
 - депресс. ST;
 - инверсия T;
 - блокада ножек пучка Гиса

ААС II класса

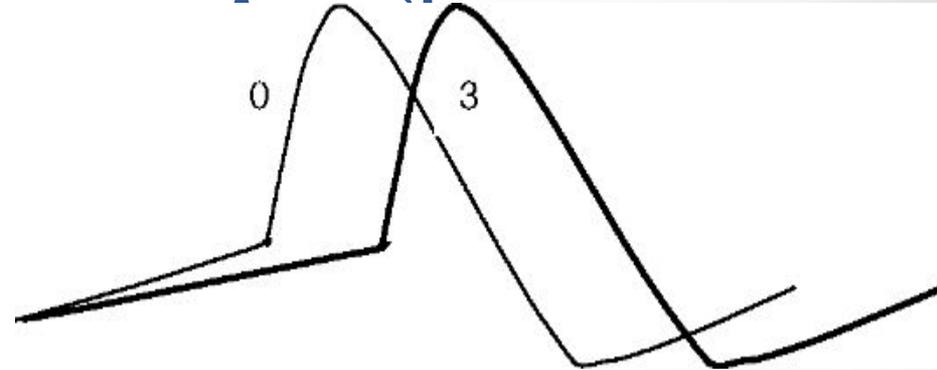
β -адреноблокаторы (β -АБ)

Механизм

противоаритмического действия

Электрофизиологические эффекты β -АБ выражены САУ и АВУ, в которых подавление 4-й фазы ПД приводит .

- замедлению МДД \rightarrow угнетение автоматизма САУ и АВУ
- \downarrow нарастание 0 фазы ПД \rightarrow угнетение проведения в АВУ (САУ).
- \uparrow рефрактерного периода в САУ и АВУ в *ишемизированном или поврежденном миокарде* (мало влияют на скорость проведения и рефрактерность в неизменном миокарде или \downarrow).
- На ЭКГ - урежением ритма и замедлением АВ-проводимости =удлинение интервала PQ.



- Отсутствие желудочковых проаритмий (возможны брадиаритмии).
- повышают порог ФЖ
- препятствуют образованию re-entry путем сглаживания регионарных различий автономной иннервации миокарда.

ААС II класса (β -АБ)

Показания к применению

- Эффективны при Н/ЖТ (САУ, АВУ) и ЖТ.
- **ПРЕДУПРЕЖДАЮТ ЖТ** и внезапную смерть, в том числе у больных с органическими поражениями миокарда (ИБС, ХСН и пр.), **но ПЛОХО ПОДАВЛЯЮТ.**

Высокая эффективность отмечается:

- при психоэмоциональной и физической нагрузке;
- у б-х тиреотоксикозом,
- ИБС,
- отравлении СГ, наркозе,
- на фоне синдромов удлинения интервала QT

в кардиохирургии при операциях на работающем сердце (аорто-коронарное шунтирование)

- ослабляет негативные реакции на интубацию трахеи,
- ↓ ЧСС менее 50 уд/мин;
- среднее АД меньше 80 мм рт ст. → ↓ кровопотерю, ↓ риск ишемии миокарда в момент пережатия коронарной артерии



Противопоказания к применению

- СА и АВ блокада II-III ст., синдром слабости синусового узла.
- брадикардия менее 45-50 в мин
- острой сердечной недостаточности,
- артериальн. гипотензии (менее 90-100 мм рт ст)
- вазоспастическая стенокардия,
- спазм периферич. сосудов (болезнь Рейно),
- феохромоцитомы.
- БА, ХОБЛ
- депрессия, беременность

Лабораторный контроль-
определение уровня :

- Глюкозы
- ЛПНП и ЛПОНП

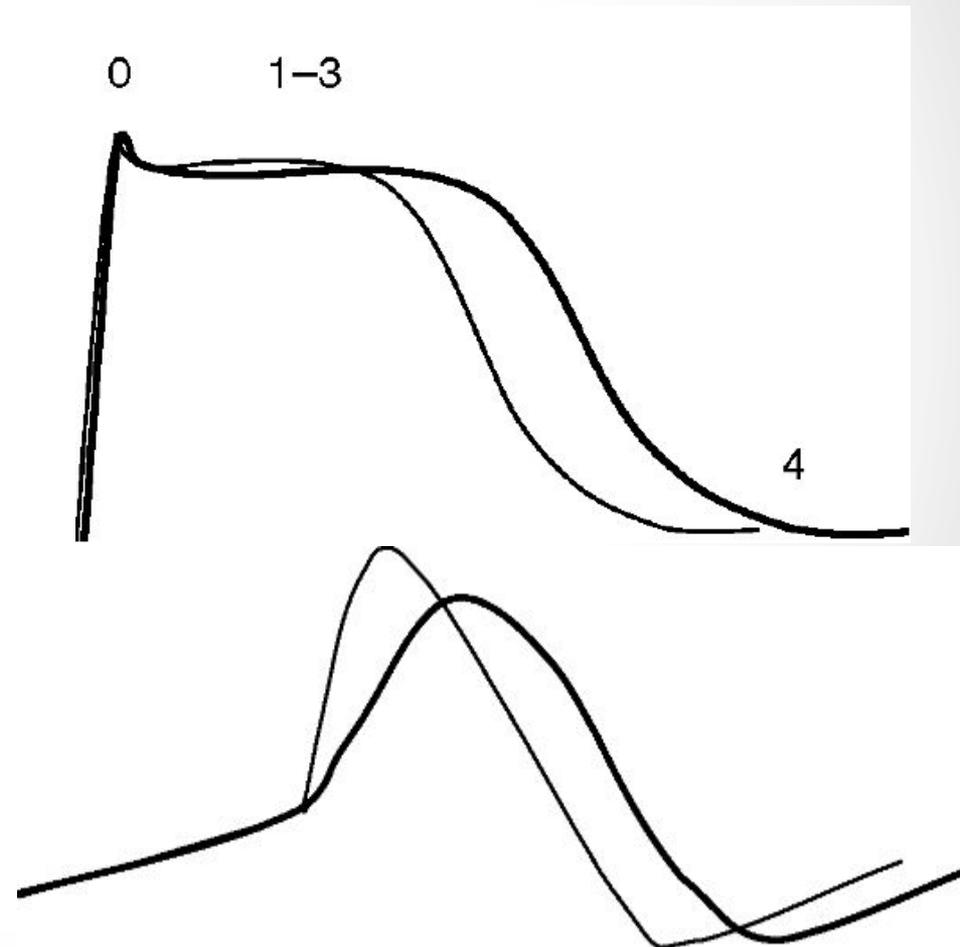
ААС III класс

Изменение электрофизиологических показателей

Механизм действия

- блокирует K^+ каналы, β -АР, Ca^{2+} и инактивированные Na^+ каналы
- Снижает автоматизм, проводимость и возбудимость СА, АВ узлов.
- Замедляет МДД 4-я фаза ПД (блок Ca^{2+} и Na^+ каналов → угнетение автоматизма (от слабого до умеренного)).
- Блокада K^+ каналов → выраженное ↓ реполяризации (фаза 1-3 ПД) - Увеличивает ЭРП и длительность ПД в П и АВ узле и желудочках (умеренное).
- На ЭКГ - удлинение интервала QT

Влияние препаратов III класса на ПД кардиомиоцита: тонкая линия - ПД в норме; **жирная линия** - изменения ПД под влиянием **ААС III класса**



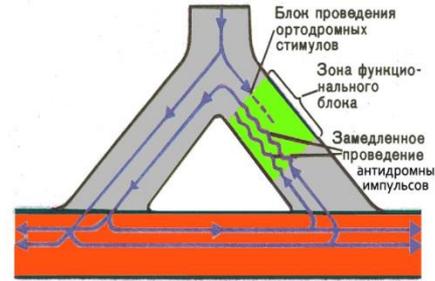
Класс III

Показания к применению

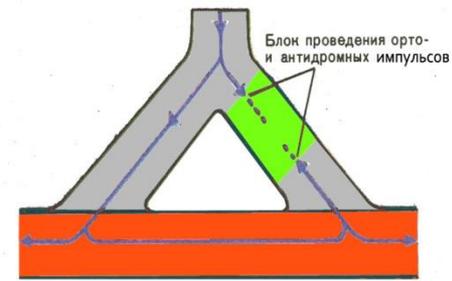
Эффективность при Н/Ж и Ж тахиаритмиях (зависит от используемого препарата).

- Синусовая тахикардия, ФП и ТП
- ЖТ, экстрасистолия
- Профилактика рецидивов тахиаритмий
- Аритмия на фоне острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности
- Снижение смертности от инфаркта миокарда

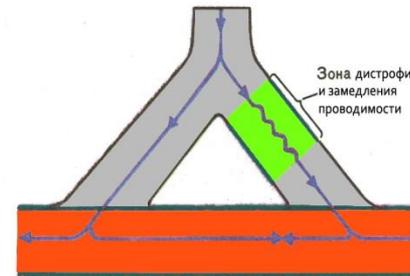
Проаритмии: ЖТ по типу пируэт - torsades de pointes (следствие удлинения *QT*).



Односторонний блок (развивается аритмия)



Двусторонний блок (под влиянием амиодарона)



Замедление проводимости в волокне Пуркинье находящегося в состоянии дистрофии



Рис. 11. Механизм действия амиодарона. Благодаря блокаде и калиевых, и натриевых каналов, препарат не только переводит однонаправленный блок в двунаправленный, но и зону замедленного проведения сразу в полный двунаправленный блок

Побочное действие

- ↓ АД, ЧСС
- гипо- или гипер**функция щитовидной железы**
- обострение БА,
- фотодерматит
- токсический альвеолит, фиброз легких (образование АФК)
- нарушение зрения
- **гепатоцеллюлярный некроз**

Противопоказан

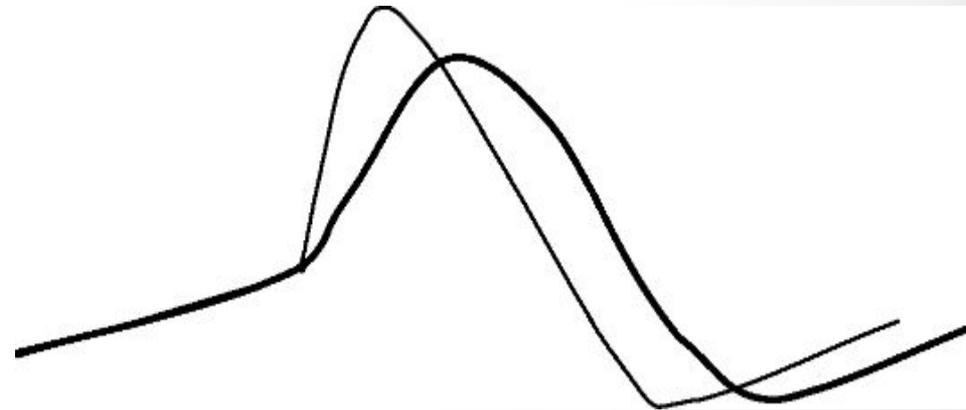
- Синусовой брадикардии, С/А блокаде
- А/В блокаде II-III ст., блокаде ножек Гиса
- Дисфункции щитовидной железы
- Интерстициальных заболеваний легких
- Повышенной чувствительности к йоду
- Беременности, только по жизненным показан.
- Лактации (выделяется с грудным молоком в значительном количестве)

ААС IV класса - блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Механизм противоаритмического действия

- Блок открытых Ca^{2+} каналов в САУ и АВУ \rightarrow \downarrow МДП (фаза 4) \rightarrow \downarrow автоматизм и возбуждение \rightarrow \downarrow ЧСС ;
- \uparrow порог поздней следовой ДП
- Замедляют развитие ПД **нарушение проведения в САУ и АВУ и предсердиях** \rightarrow \uparrow интервала PQ (фаза 0)
- Удлиняют ЭРП и реполяризацию (фаза 2)
- мало влияют на электрофизиологические свойства миокарда предсердий, желудочков, но при патологии способны влиять на гипополяризованные волокна Пуркинье
- \downarrow сократимости миокарда (опасны при тяжелой дисфункции ЛЖ).
- \downarrow гемодинамическую нагрузку на миокард
- \downarrow гипоксию миокарда

Влияние препаратов IV класса на ПД САУ: тонкая линия - ПД исходно; жирная линия - изменения ПД под влиянием блокаторов кальциевых каналов





Класс IV - БКК

Побочное действие

Кардиальные:

- Брадикардия, брадиаритмии
- ↓ А/В проводимости

Внекардиальные

- выраженное ↓ АД
- головокружение,
- периферические отеки,
- аллергические реакции,
- атонические запоры

Показания к применению

Эффективность

- при суправентрикулярная тахикардия с узким QRS
- Фибрилляция предсердий

→ Лечение и профилактика
Н/ЖТ

Ивабрадин (кораксан)



Механизм действия

- специфически связывается с f-каналами смешанного транспорта Na^+ и K^+ исключительно в пейсмекерных клетках.
- блокирует только открытые каналы (эффективность возрастает при увеличении ЧСС)

Эффекты:

- Выраженный антиишемический
- Отсутствует отрицательный инотропный эффект

Уменьшение ЧСС НЕ сопровождается:

- изменением процессов реполяризации
- \uparrow ППД
- не удлиняет интервал QT (исключает опасность аритмии типа “пируэт”)
- не вызывает изменений длительности комплекса QRS

Побочные действия:

- фотопсии (нарушения световосприятия),
- Система пищеварения: запор, тошнота, диарея
- ССС: в первые 2-3 месяца лечения брадикардия (40 уд/мин и реже).

Лабораторные параметры:

- \uparrow уровня креатинина сыворотки крови,
- эозинофилия,
- гиперурикемия