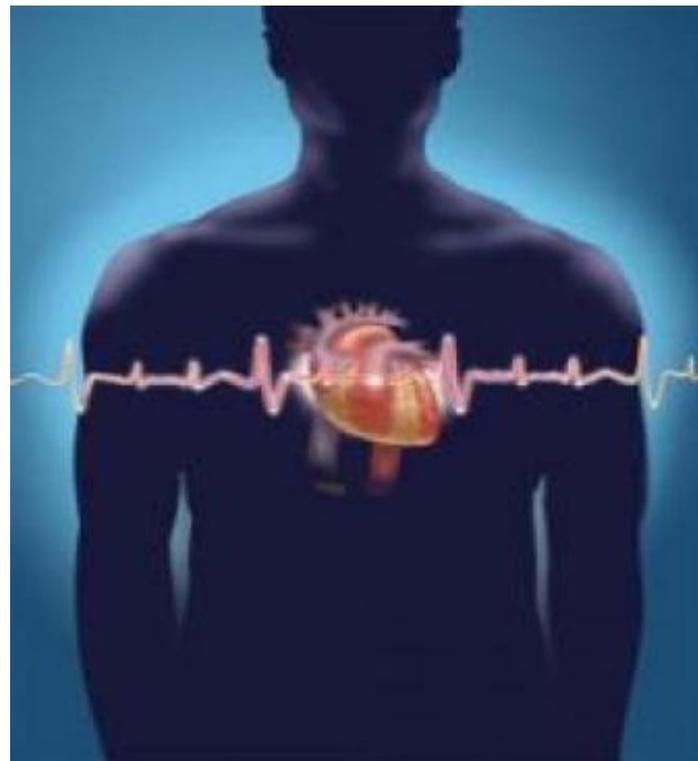
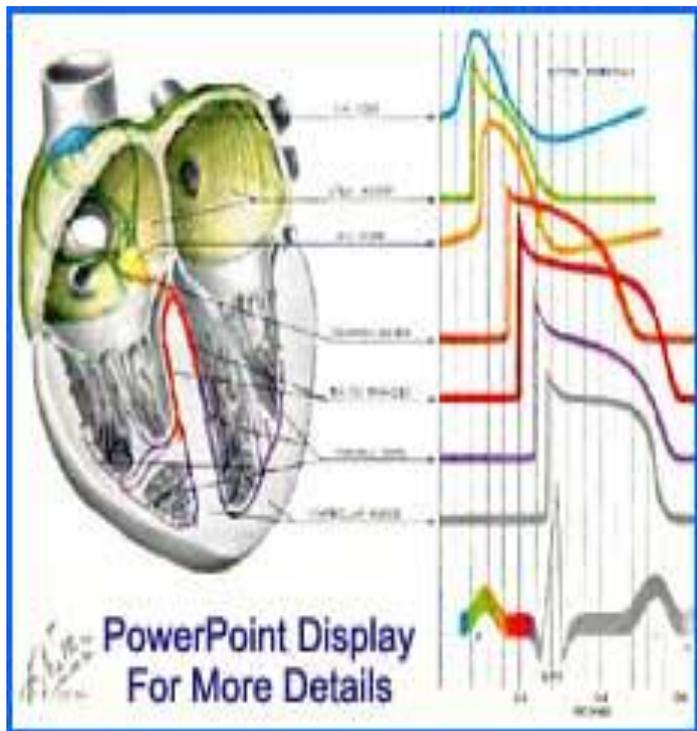
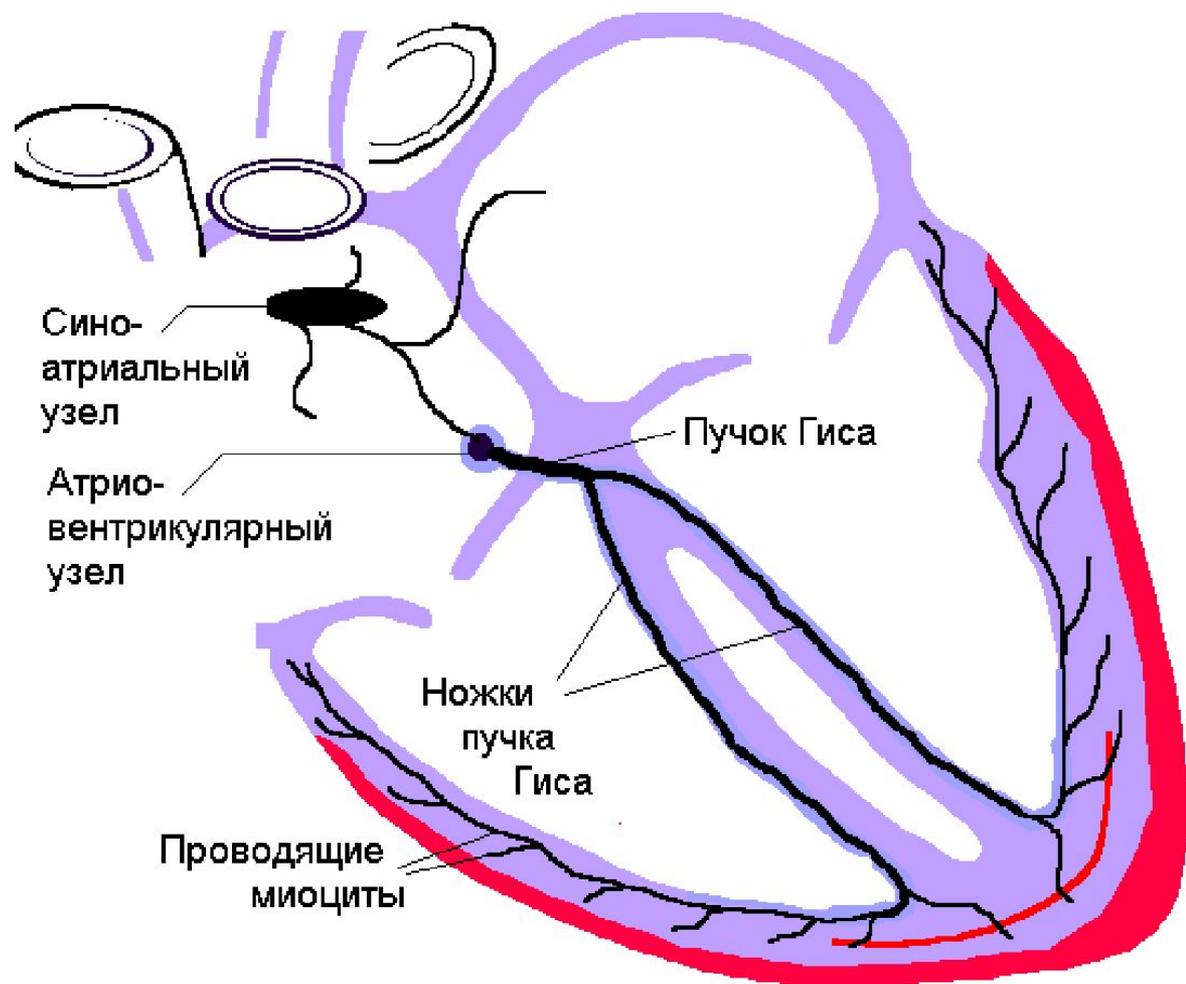
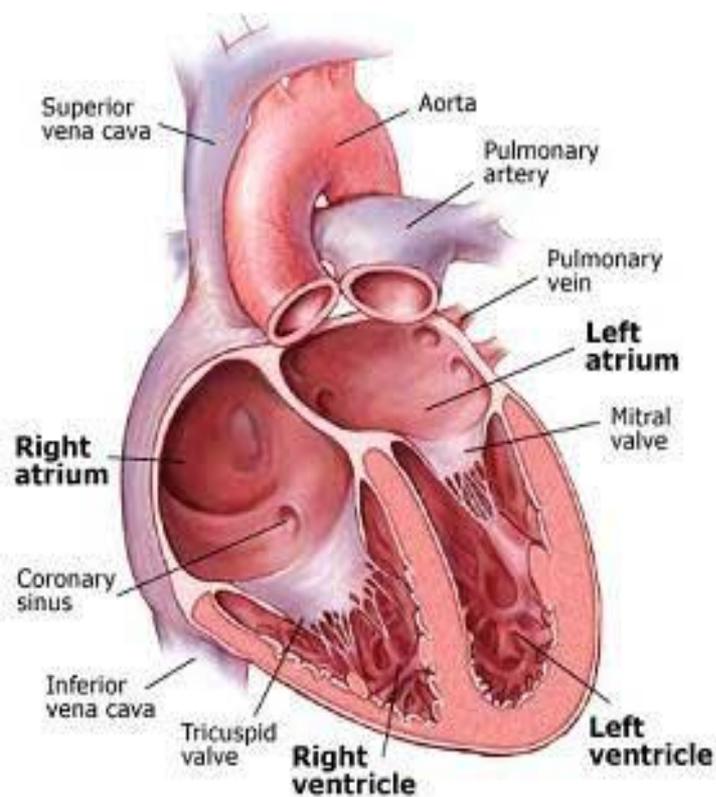


АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

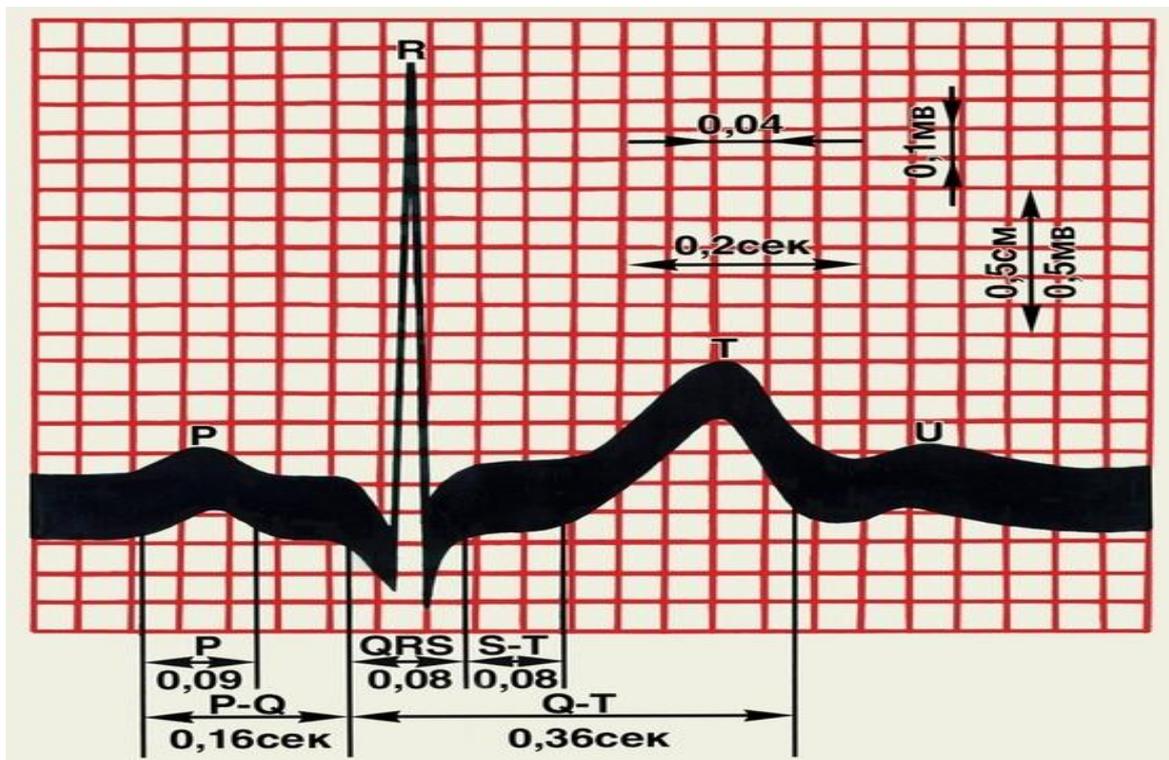


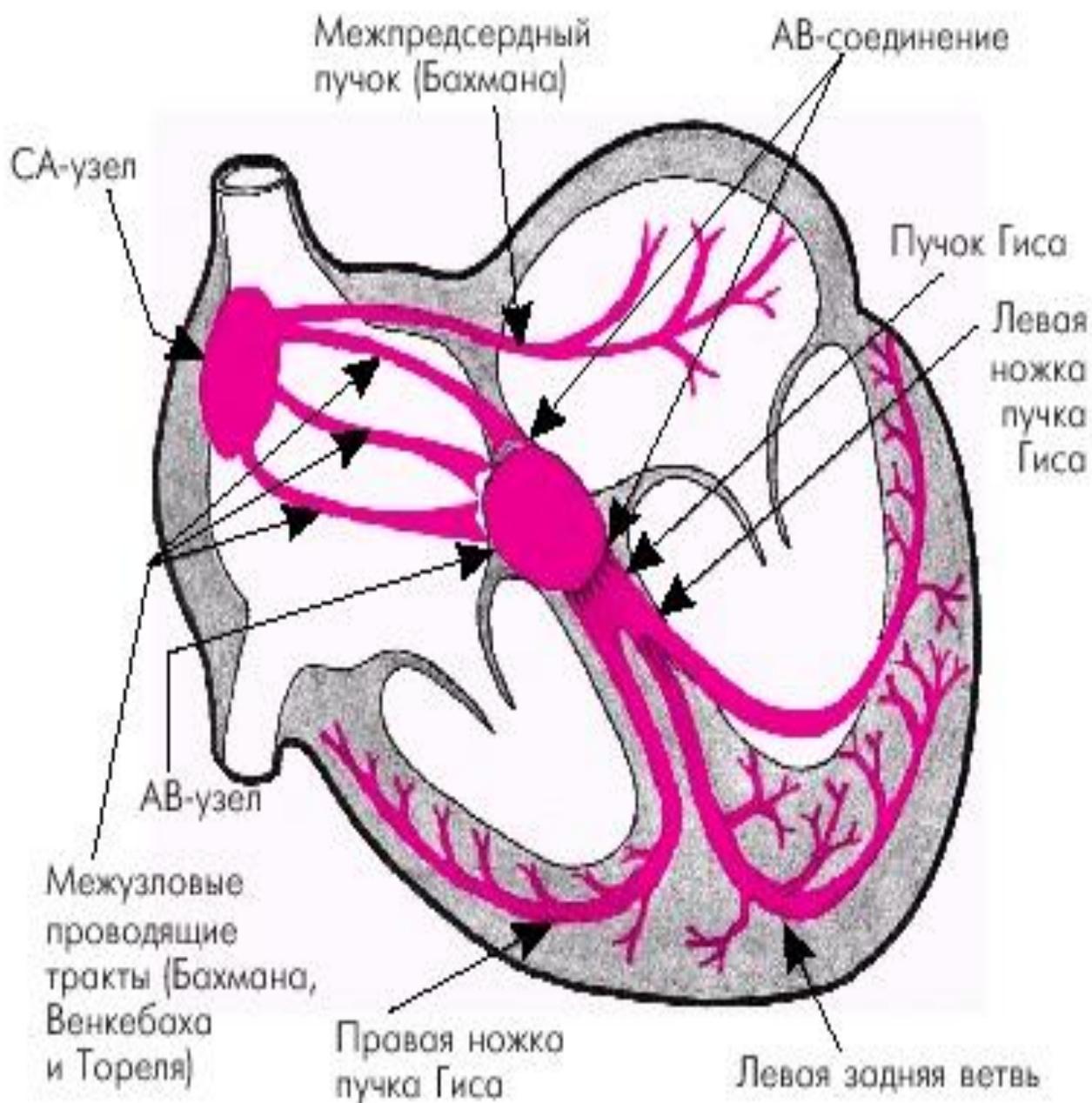
профессор О.Р. Грек

это ЛС для профилактики и лечения нарушений ритма сердца.



НОРМАЛЬНЫЙ РИТМ СЕРДЦА - ЭТО синусовые сокращения всех отделов сердца с частотой 60-80 уд./мин. (синусовые - значит водитель ритма - сино-атриальный узел)



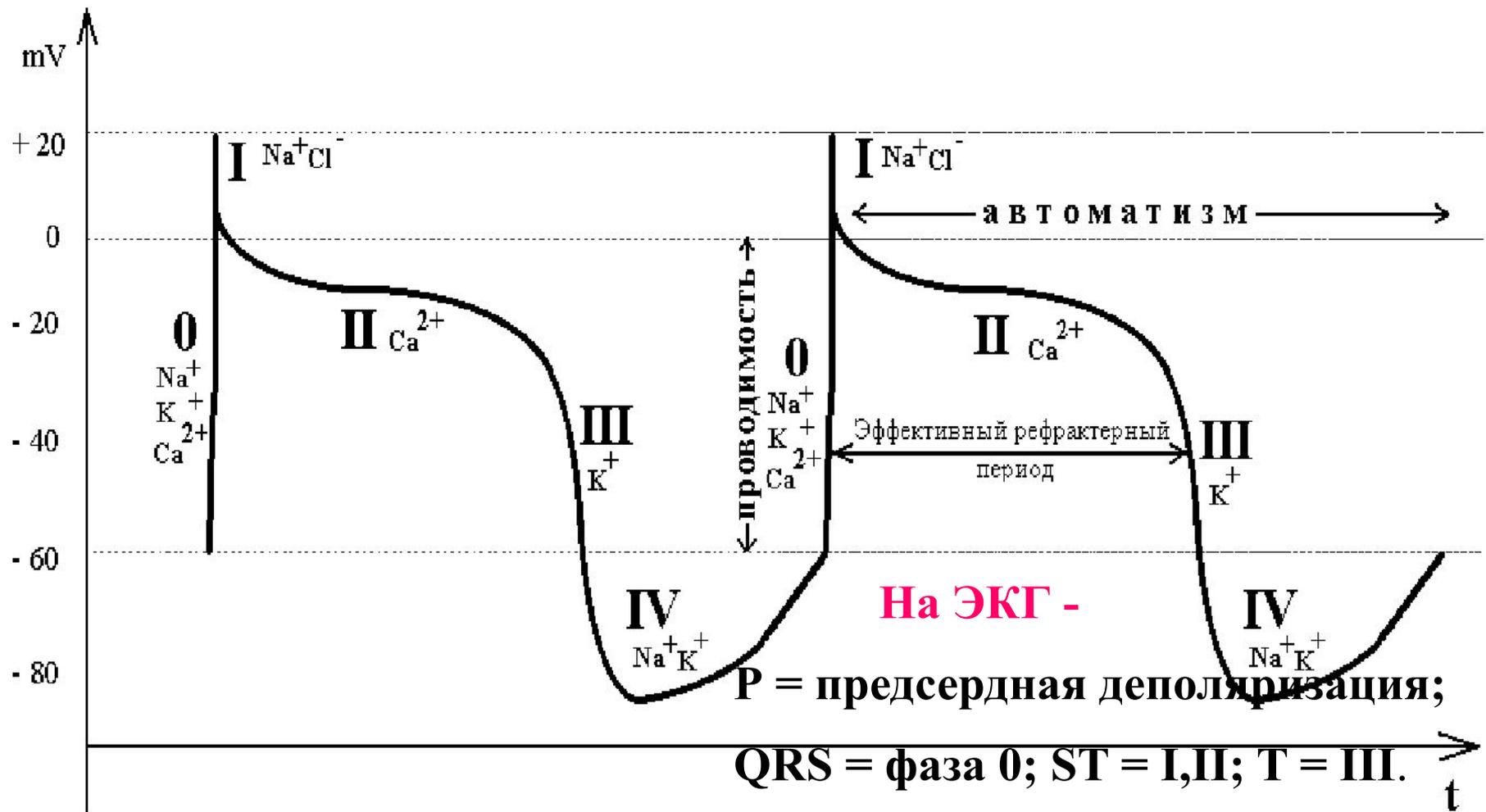


НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА (АРИТМИИ) - ЭТО
любые отклонения от нормального ритма
сокращений всего сердца или отдельных его
частей.

ВИДЫ АРИТМИЙ - тахиформы, брадиформы,
нарушения проведения импульсов (блокады),
наличие дополнительных путей проведения,
преждевременные сокращения
(экстрасистолы)

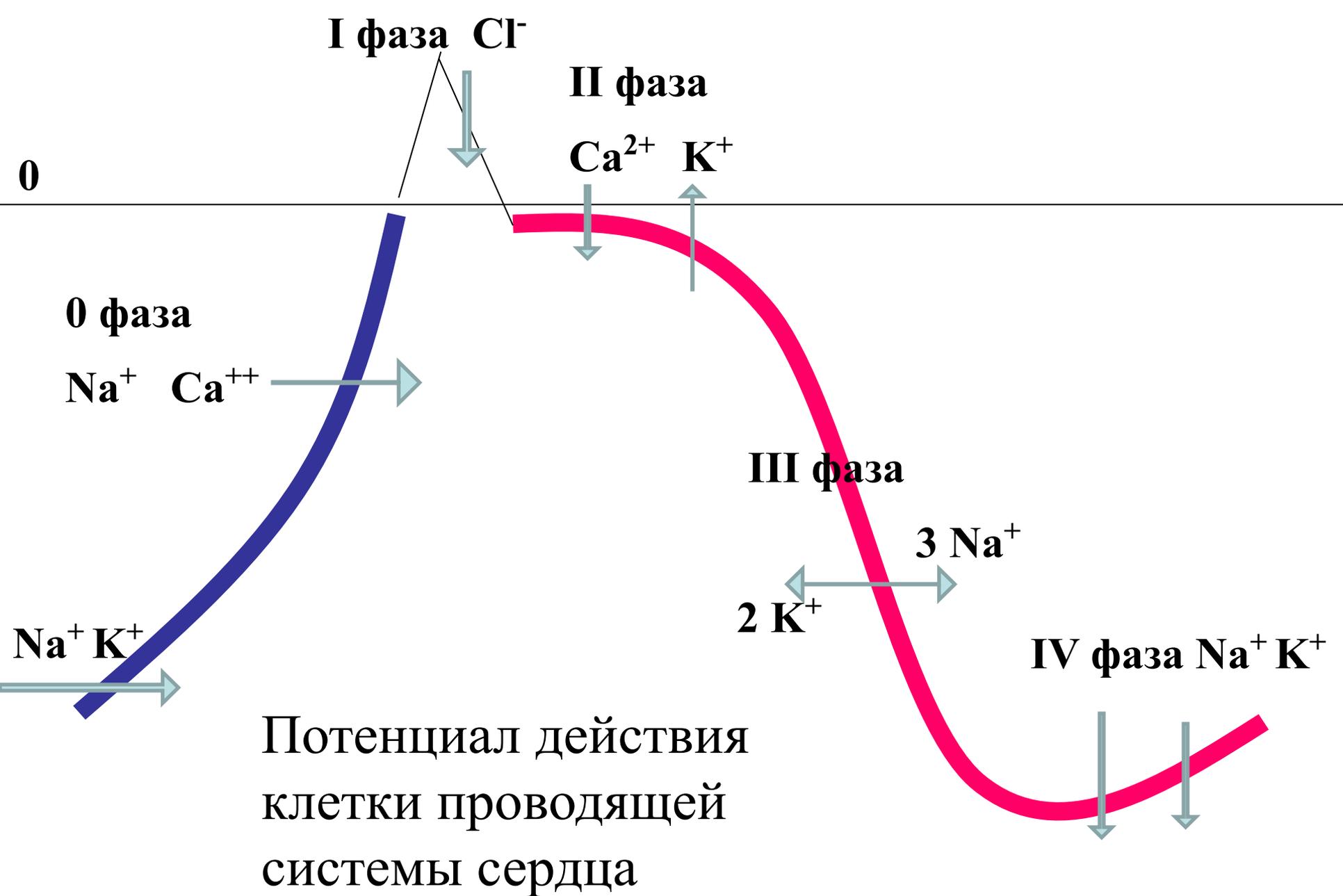
**ПОКАЗАНИЯ К АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ** - опасные для жизни и/или
мучительные аритмии

0-положительный потенциал действия +20--30 мВ, I-быстрая реполяризация (вход ионов Cl), II-медленная реполяризация (выход K, медленный вход Ca, III - завершающая реполяризация, IV-медленная спонтанная диастолическая деполяризация типа



Потенциал действия синусового узла формируют следующие ионные токи

- 1. Смешанный ток ионов натрия/калия внутрь клетки по F-каналам (определяет запуск и регуляцию спонтанной диастолической деполяризации)**
- 2. Токи ионов кальция внутрь клетки (главным образом Ca каналы T и в меньшей степени L)**
- 3. Токи калия из клетки**



Особенности **F-каналов** синусового узла, обеспечивающих спонтанную деполяризацию

1. **Смешанный ток ионов натрия/калия** внутрь клетки осуществляется F-каналами “funny” – “забавные”, “смешные” (I_f), с необычными свойствами:
 - а. активируются в период **гиперполяризации** мембраны, а не в период деполяризации, что характерно для тока K^+
 - б. активируются вследствие **прямого связывания с цАМФ**, а не путем фосфорилирования каналов
 - в. Обладают проницаемостью как для **ионов Na^+** , так и для **ионов K^+**

Механизмы аритмогенеза

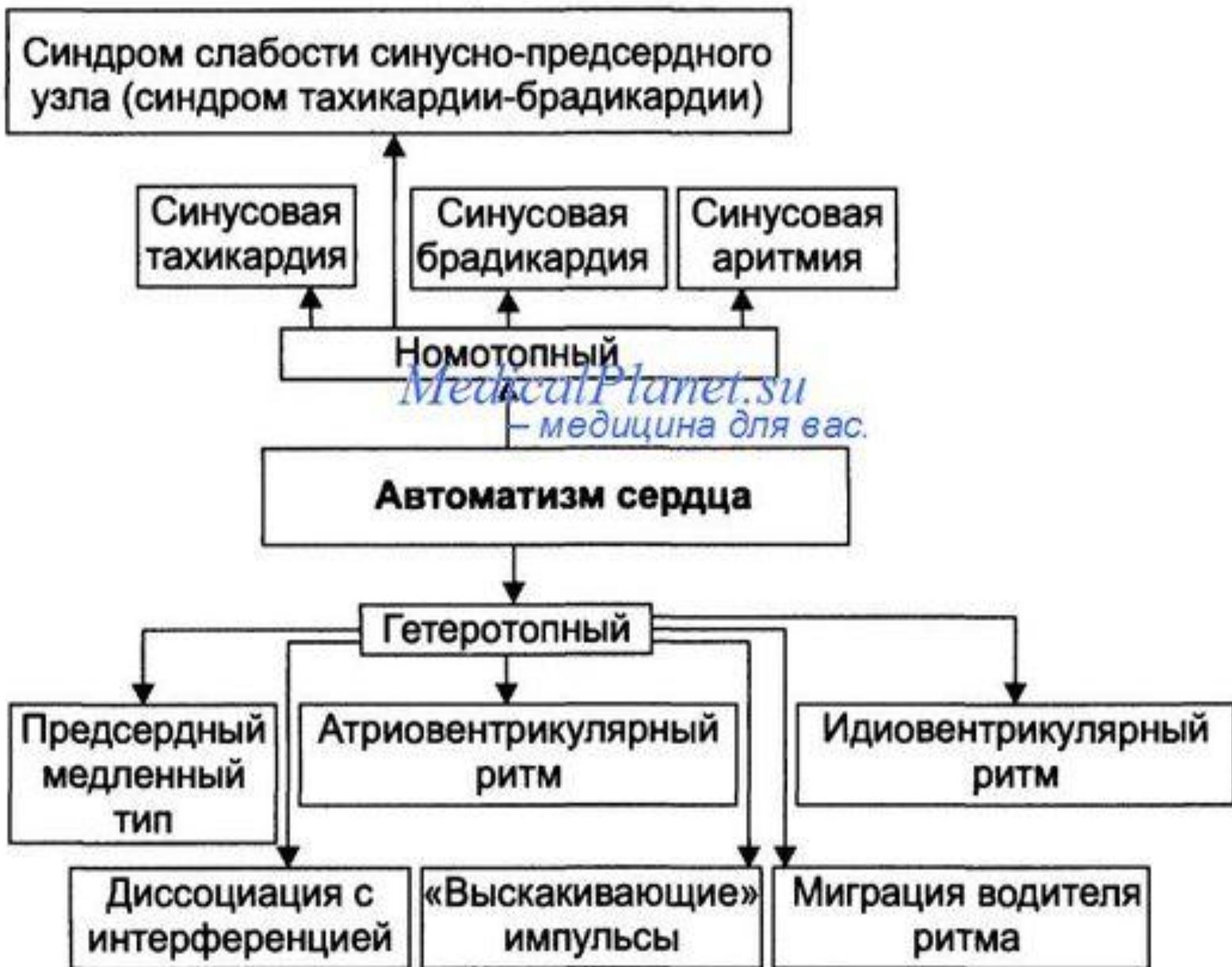
(по D. Zipes, 1988)

1. Нарушения образования импульса, связанные с автоматизмом:

а) Нормальный автоматизм (синусовая тахикардия или брадикардия не соответствующие клинической ситуации

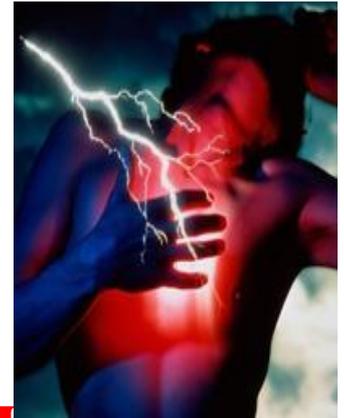
в) Нарушенный автоматизм (гетеротопные, эктопические водители ритма)– асистолия, экстрасистолия.





Механизмы аритмогенеза

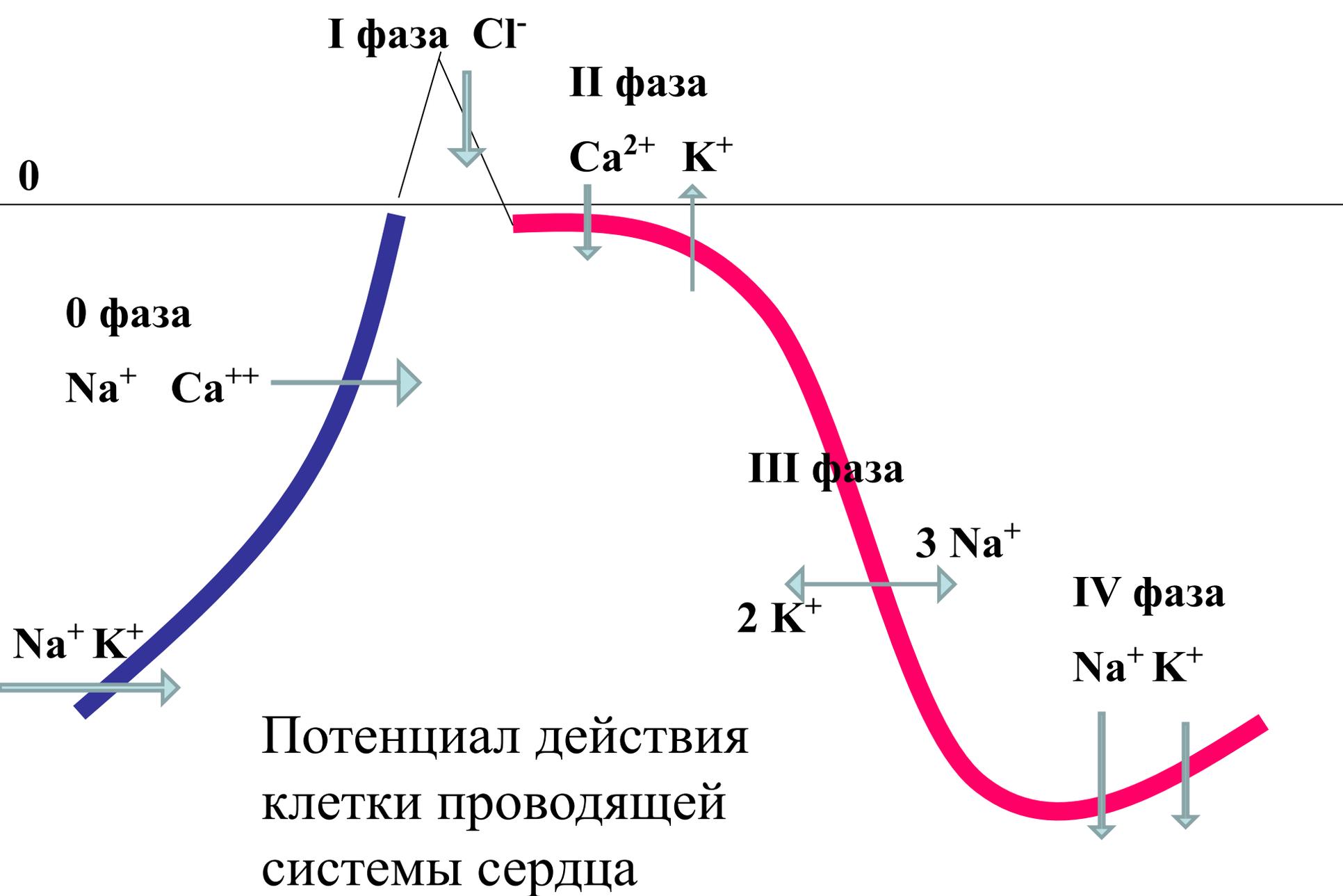
(продолжение)



2. Нарушение возбудимости

(триггерная активность) проявляется
ранней следовой деполяризацией (РСД)

а) *Ранняя следовая деполяризация* - прерывает
фазы 2 или 3 ПД при брадикардии



**Условия, способствующие возникновению
ранней следовой деполяризации (РСД)**

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

***Ранняя следовая деполяризация (РСД)
вызывает:***

желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Механизмы аритмогенеза (продолжение)

2. Нарушение возбудимости

**(триггерная активность) проявляется:
*поздней следовой деполяризацией (ПСД).***

Поздняя следовая деполяризация:

1. развивается сразу же после 3 фазы РП

2. возникает при избытке ионов Ca^{2+} в миокарде (на фоне стресса, ишемии, отравлении СГ, тахикардии)

3. Нарушение проведения импульса

а. Блокада в одном или обоих направлениях

без возврата возбуждения - С/А; А/В; блокада ножек пучка Гиса; волокон Пуркинье

б. Блокада в одном направлении с возвратом

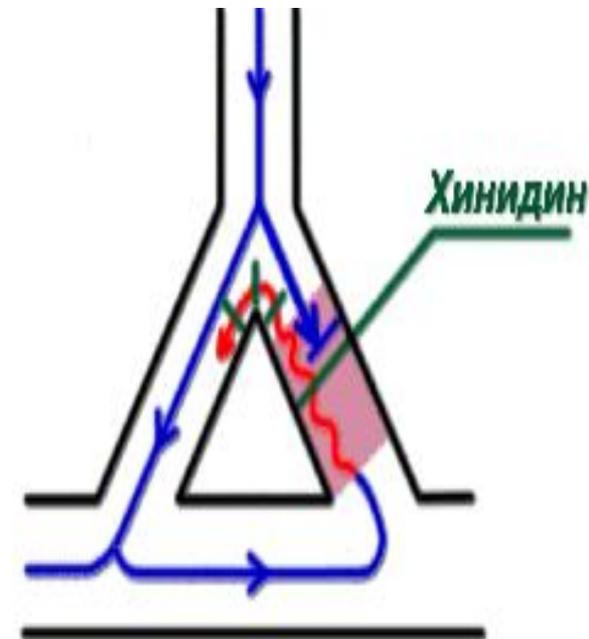
возбуждения – наджелудочковая

тахикардия при синдроме

Вольфа-Паркинсона-Уайта

(ВПУ); желудочковая

тахикардия и др.



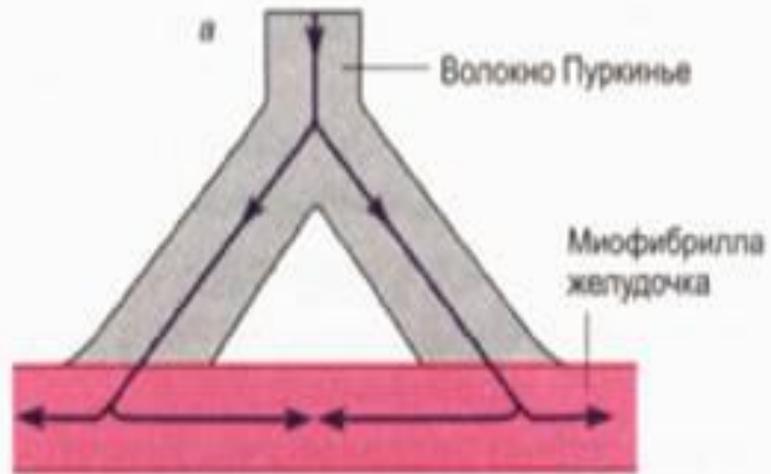
КЛАССИФИКАЦИЯ (V. Williams, D.C Harrison):

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

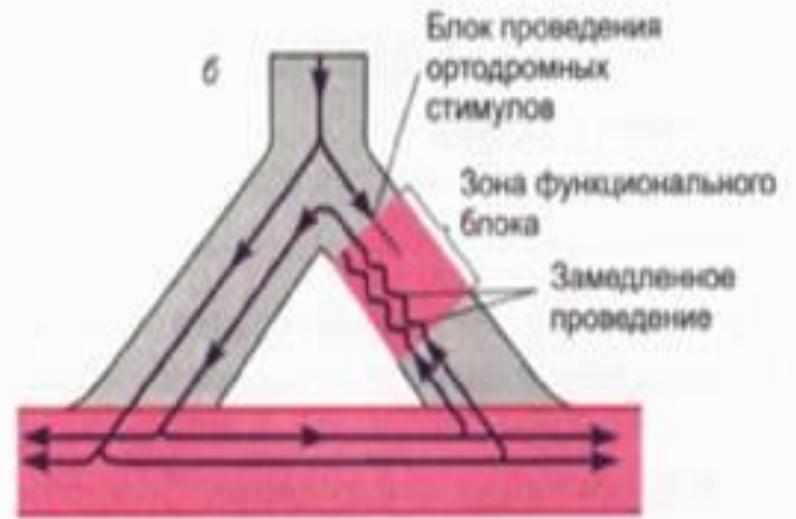
подкласс IA – Хинидин, Прокаинамид (Новокаинамид), Дизопирамид (Ритмилен).

подкласс IB – Ксикаин (Лидокаин), Мексилетин, Фенитоин (Дифенин).

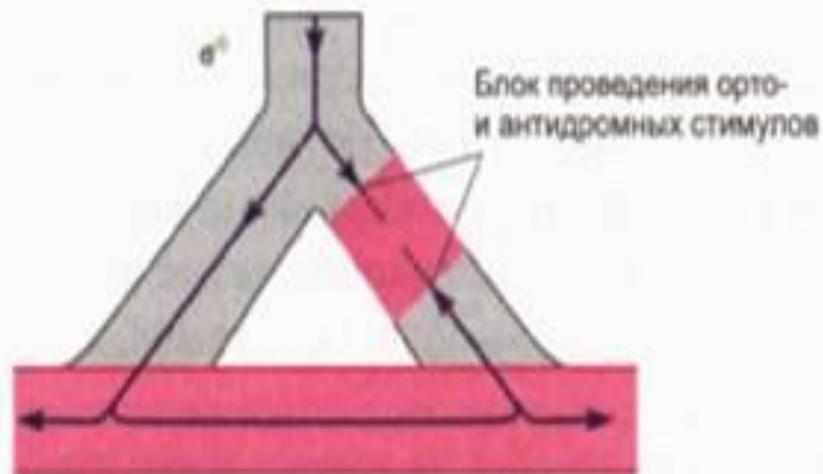
подкласс IC - Морицизин (Этмозин), Пропафенон (Пропанорм), Флекаинид (Тамбокор)



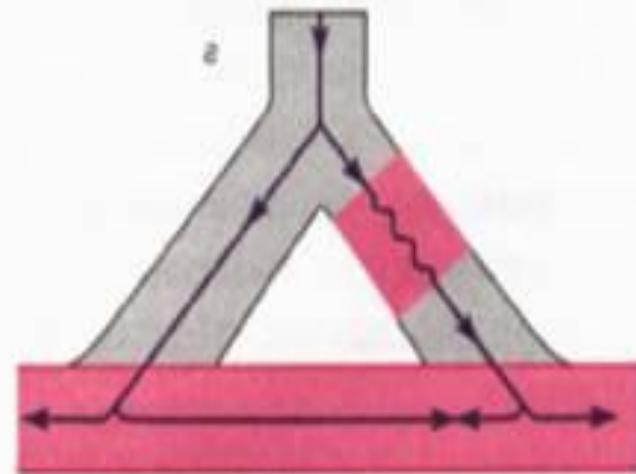
Норма



Односторонний блок
(развивается аритмия)



Двусторонний блок
(под влиянием хинидина)



Облегчение проводимости
(под влиянием изадрина)

II класс (β -адреноблокаторы):

Пропранолол (Анаприлин), Атенолол (Тенормин), Эсмолол (Бревиблок)

III класс (блокаторы K^+ -каналов; замедляющие реполяризацию):

Амиодарон (Кордарон), Соталол (Соталекс), Бретилия тозилат (Орнид).

IV класс - блокаторы Ca^{2+} -каналов –

Верапамил (Изоптин), Дилтиазем (Кардил)

Классификация (продолжение)

V класс – брадикардитические средства:

блокаторы хлорных каналов P-клеток

синусового узла - Алинидин, Фалипамил

(опыт применения в России отсутствует)

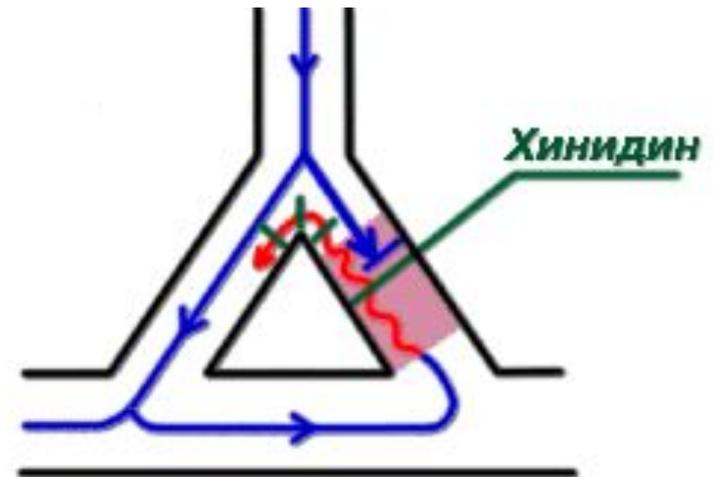
блокаторы I_f каналов: Ивабрадин (Кораксан)

– Средства разных групп – α -адреноблокаторы, м-холиноблокаторы (нибентан, атропин), сердечные гликозиды - дигоксин), A₁-аденозиномиметик (аденозин), магния сульфат, калия хлорид, калия и магния аспарагинат (Аспаркам, Панангин)

Класс1А: Хинидин, Прокаинамид (Новокаин-амид), Дизопирамид (Ритмилен).

- Механизм антиаритмического действия

- - блокируют открытые Na^+ каналы (замедляют деполяризацию в 4-ой фазе и 0 фазе ПД)
- -блок K^+ каналов и Na^+ K^+ -АТФ-азы; в фазах 2 и 3 РП (удлиняют ЭРП в предсердиях - на 50% и желудочк.- на 10%)
- Повышают порог ПСД
- Прекращают циркуляцию круговой волны возбуждения (аритмия повторного входа)

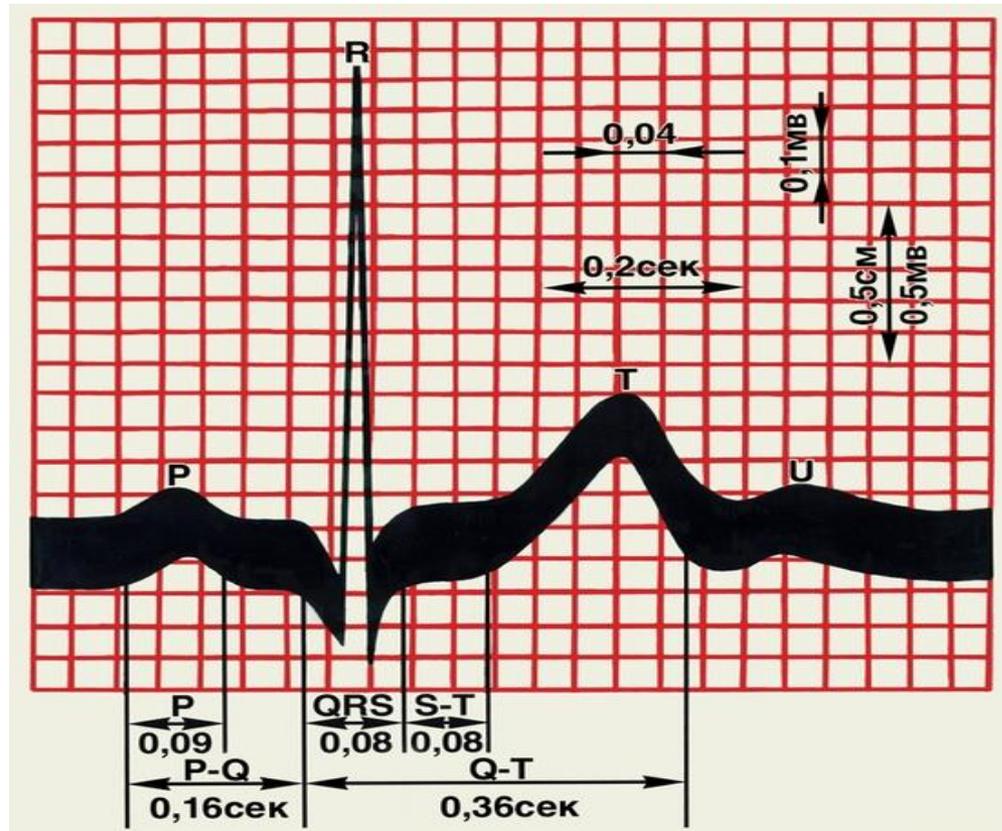


Хинидин (Фармакодинамика)

- **Хинидин** – оказывает **α -блокирующее** и **м-холинолитическое** действие, подавляет катехоламиновую стимуляцию сердца, **снижает АД**, в больших дозах **угнетает сократимость $Coг$**
- Угнетает эктопич. очаги возбуждения, увеличивает продолжит. ПД и ЭРП; снижает А/В проводимость, укорачивает рефракт. период А/В узла

Изменение электрокардиограммы на фоне Хинидина

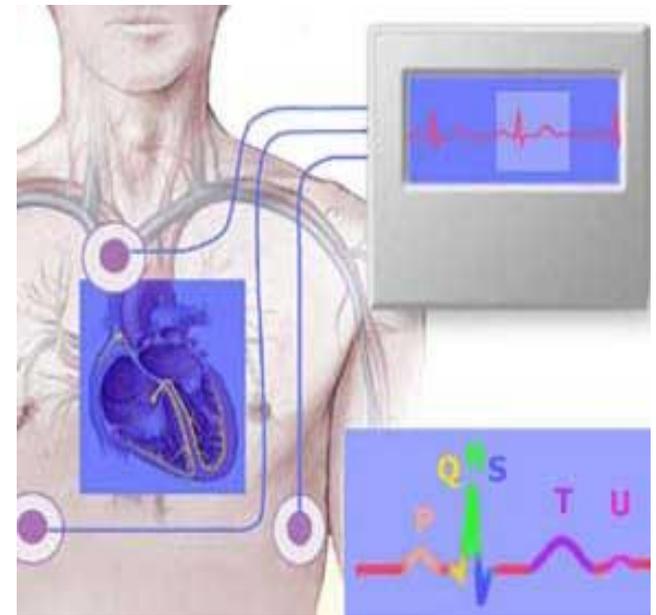
- Увеличивается длительность - Q-T; P-Q; QRS.



Показания к применению **Хинидина**

Хинидин - противоаритмический препарат широкого спектра действия:

- Применяют для купирования пароксизмальных наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, трепетан. предсердий; мерцательн. аритмии; желудочковой пароксизмальной тахикардии.



Побочное действие при лечении ХИНИДИНОМ

- **1. Артериальная гипотензия**
- **2. А/В блокада I – III степени**
- **3. Пароксизмальная тахикардия при переходе мерцания в трепетание предсердий с А/В проведением 1:1 (аритмогенное д-е)**
 - 4. Фибрилляция желудочков**
 - 5. ЭКГ признаки токсического дей-я – расширение QRS; удлинен. Q-T; депресс. ST; инверсия T; блокада ножек пучка Гиса**

Класс1В: Ксикаин (Лидокаин г/х), Мексилетин, Токаинид, Фенитоин (Дифенин)

Механизм антиаритмического действия

- 1. замедляют- спонтанную деполяр. – 4 фаза ПД (блок. инактивированные и открытые Na^+ - каналы.**
- 2. не изменяют (лидокаин, мексилетин) и ускоряет (дифенин) деполяризацию в фазе 0**
- 3. укорачивают ЭРП в фазе 2 (стимул. выход K^+ в фазе 2)**
- 4. Ликвидируют аритмию повторного входа, т.к. (устраняют функцион. блок в основном проводящем пути.)**

Класс 1В - КСИКАИН (Лидокаин Г/Х)

• Фармакодинамика

- 1. Эффективен при желудочковых аритмиях**
- 2. Не нарушает проведение возбуждения по миокарду (проводимость Na- каналов после блока восстанавливается быстро - 0,1-0,4 сек)**
- 3. Не снижает сократимость миокарда**
- 4. Ксикаин, мексилетин, токаирид обладают местноанестезирующим, а дифенин – противоэпилептическим действием.**

Показания к применению антиаритмиков класса 1В (Лидокаин)

- 1. Желудочковые экстрасистолы**
- 2. Желудочковые тахикардии**
- 3. Профилактика фибрилляции
желудочков**
- 4. Интоксикация сердечными
гликозидами**

Противопоказания к применению антиаритмиков класса 1В

- 1. Синдром слабости синусного узла**
- 2. Выраженная брадикардия**
- 3. Предсердно-желудочковая блокада II и III степени**
- 4. Нельзя применять в комбинации с хинидином.**
- 5. Выраженная печеночная недостаточность.**

**Класс1С: Пропафенон (Пропанорм), Морицизин,
(Этмозин), Флекаинид, Энкаинид,
Этацизин.**

- **Блок открытых и инактивир. Na^+ каналов.**

Фармакодинамика Пропафенона

- 1. Блокирует Na^+ и Ca^{++} каналы в предсердиях и желудочках**
- 2. Слабый блок β -адре- и м-холинорецепторов**
- 3. Угнетает автоматизм С/А и эктопич. узлов**
- 4. Угнетает проводимость в А/В узле, предсердиях, желудочках, системе Гиса-Пуркинье**
- 5. Увеличивает ЭРП в предсердиях, желудочках, системе Гиса-Пуркинье**

Показания к применению Пропафенона

1. Профилакт. и лечение **наджелудочковых** и **желудочковых** экстрасистолий
2. Профилакт. и лечение пароксизмальных нарушений ритма (синдром ВПУ, фибрилляция и трепетание предсердий)
3. Профилактика и лечение предсердно-желудочковой re-entry тахикардии

Противопоказания к применению антиаритмиков класса 1С

- 1. Синоатриальная блокада II-степени**
- 2. Атриовентрикулярная блокада II-III ст.**
- 3. Синдром слабости синусного узла**
- 4. Блокада внутрижелудочковой проводящей системы**
- 5. Тяжелая недостаточность печени, почек и сердца**
- 6. Сосудистая гипотензия**

Побочное действие препаратов 1С класса

- **1. Брадикардия, А/В и С/А блокады**
- **2. Ухудшение течения СН**
- **3. Аритмогенное д-е**
- **4. Наджелудочковые тахиаритмии**
- **5. ЭКГ признаки токсического дей-я – расширение QRS; удлинен. Q-T; депресс. ST; инверсия T; блокада ножек пучка Гиса**

Класс II β -адреноблокаторы - Анаприлин (Пропранолол), Эсмолол (Бревиблок), Атенолол Тенормин)

Механизм противоаритмического действия

- 1. Блокада β_1 -адренорецепторов миокарда**
- 2. Блокада кальциевых каналов управляемых β_1 -адренорецепторами, прямая блокада Na^+ каналов**
- 3. Изменение электрофизиологических процессов в СУ, предсердиях, АВ узле и желудочках**

Влияние β -адреноблокаторов на электрофизиологические показатели в сердце

- 1. Замедляют диастолическую деполяризацию в 4-ой фазе ПД**
- 2. Замедляют нарастание 0-ой фазы ПД**
- 3. Укорачивают ЭРП (ускоряют выход K^+ во 2-ой фазе ПД)**
- 4. Тормозят позднюю следовую деполяризацию**
- 5. Тормозят циркуляцию волны возбуждения в АВ узле (аритмия повторного входа)**
- 6. Повышают порог фибрилляции миокарда**

Показания к применению β -блокаторов

1. Для лечения и профилактики синусовой тахикардии, экстрасистолии.
2. Для лечения и профилак. наджелудочковой пароксизмальной тахикардии.
3. Для лечения и профилак. трепетания предсердий, мерцательной аритмии.

Высокая эффективность отмечается у б-х тиреотоксикозом, отравлении СГ, наркозе, ИБС, гипертрофической кардиомиопатией, а также на фоне синдромов удлинения интервала Q-T

Показания к применению β -адреноблокатора Эсмолола

1. Применяют в кардиохирургии (ослабляет негативные реакции на интубацию трахеи), купирует суправентрикулярную тахикардию.
2. При операциях на работающем сердце (аорто-коронарное шунтирование), снижая частоту менее 50 в мин; среднее АД меньше 80 мм рт ст., снижает кровопотерю, уменьшает риск ишемии миокарда в момент пережатия коронарной артерии

Противопоказания к применению антиаритмиков класса II

- 1. Синоатриальная, атриовентрикулярная блокада II-III ст., синдром слабости синусового узла.**
- 2. брадикардия менее 45-50 в мин**
- 3. острой сердечной недостаточности, артериальн. гипотензии (менее 90-100 мм рт ст)**
- 4. вазоспастическая стенокардия, спазм периферич. сосудов (болезнь Рейно), феохромоцитома.**

Противопоказания к применению β -блокаторов (продолжение)

- 5. бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)**
- 6. депрессия, беременность**
- 7. синдром ВПУ т.к. не влияют на скорость проведения возбужд. в дополнительных путях, что усиливает антидромную суправентрикулярную тахикардию**

Класс III Амиодарон (Кордарон), Бретилия тозилат (Орнид), Соталол (Соталекс)

- **Механизм действия Амиодарона:**

- **блокирует K^+ каналы**
- **блокирует β -адренорецепторы**
- **блокирует Ca^{2+} и инактивированные Na^+ каналы**
- **Взаимодействует с рецепторами тиреоидных гормонов**

Изменение электрофизиологических показателей в сердце при введении Амиодарона

- **1. Замедляет диастолическую деполяризацию 4-я фаза ПД (блок Ca^{2+} и Na^+ каналов)**
- **2. Удлиняет ЭРП – 2-я фаза ПД (блок K^+ каналов)**
- **3. Увеличивает ЭРП и длительность ПД в предсердиях , АВ узле и желудочках**
- **4. Снижает автоматизм, проводимость и возбудимость СА, АВ узлов.**
- **5. Повышает порог фибрилляции желудочков**

Фармакокинетика **Амиодарона**

- 1. Биодоступность из кишечника 20-40%**
- 2. Пресистемная элиминация, метаболиты неактивны, $T_{1/2} > 50$ суток, связь с белками крови более 90%**
- 3. Выводится из организма с желчью**
- 4. Эффект развивается через 8-10 суток**

Показания к применению **Амиодарона**

- 1. Синусовая тахикардия, трепетание и фибрилляция предсердий**
- 2. Суправентрикулярная тахикардия, синдром ВПУ**
- 3. Желудочковая тахикардия, экстрасистолия**
- 4. Аритмия на фоне острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности**

Побочное действие АМИОДАРОНА

Частота побочных реакций зависит от длительности приема препарата.

- 1. Артериальная гипотензия, брадикардия
- 2. Гипо- или гиперфункция щитовидной железы
- 3. Обострение бронхиальной астмы, фотодерматит
- 4. Токсический альвеолит, фиброз легких (образованаеие АФК)
- 5. Нарушение зрения

АМИОДАРОН противопоказан при:

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

Класс IV Блокаторы кальциевых каналов – Верапамил (Изоптин), Дилтиазем (Кардил)

- Механизм противоаритмического действия**

- 1. Блок открытых Ca^{2+} каналов миокарда**
- 2. Замедляют спонтанную деполяризацию (ДП) в СУ, предсердиях, А/В узле (фаза 4)**
- 3. Замедляют развитие потенциала действия (ПД) в СУ, А/В узле и предсердиях (фаза 0)**
- 4. Удлиняют ЭРП и реполяризацию (фаза 2)**
- 5. Повышают порог поздней следовой ДП**
- 6. Препятствуют циркуляции возбуждения (re-entry) в А/В узле**

Класс IV Блокаторы кальциевых каналов – Верапамил (Изоптин), Дилтиазем (Кардил)

- Фармакологические эффекты**

- Уменьшают частоту сердечных сокращений**
- Замедляют проведение волны возбуждения**
- Уменьшают гемодинамическую нагрузку на миокард**
- Уменьшают гипоксию миокарда**

Фармакокинетика

- **Верапамил**

- **Биодоступность из кишечника 10-30% (в результате интенсивной пресистемной элиминац.)**
- **Макс. концент. в крови через 3 ч., стабильная концент. в крови через 4 дня; $T_{1/2}$ при однократном приеме 4-7ч. при курсовом до 12 ч.**

Класс IV Показания к применению Верапамила

- **Суправентрикулярная тахикардия с узким QRS**
- **Фибрилляция предсердий**
- **Синдром ВПУ с ортодромным проведением возбуждения по АВ узлу**
- **Стенокардия**
- **Артериальная гипертензия**

Класс IV Побочное действие

- Головокружение, периферические отеки, аллергические реакции, атонические запоры**
- Брадикардия**
- Выраженное снижение АД**
- Нарушение А/В проводимости**

Класс IV Противопоказания к применению:

- **Выраженная брадикардия**
- **Слабость синусного узла**
- **Синдром ВПУ с антидромной желудочковой тахикардией (широкий комплекс QRS)**
- **Кардиогенный шок**
- **Артериальная гипотензия**
- **Грудное вскармливание**
- **Первый триместр беременности**

В образовании ПД синусового узла участвуют
ионные токи:

1. **Смешанный ток ионов натрия/калия** внутрь клетки осуществляется F-каналами “fanny” – “забавные, смешные” (I_f), с необычными свойствами:
 - а. активируются в период **гиперполяризации** мембраны, а не в период деполяризации, что характерно для тока K^+
 - б. активируются вследствие **прямого связывания с цАМФ**, а не путем фосфорилирования каналов
 - в. Обладают проницаемостью как для **ионов Na^+** , так и для **ионов K^+**

Механизм действия **Ивабрадина** (кораксан)

- 1. специфически связывается с f-каналами клеток синусового узла и блокирует их.
- 2. блокирует только открытые каналы (эффективность возрастает при увеличении ЧСС)

Уменьшение ЧСС не сопровождается:

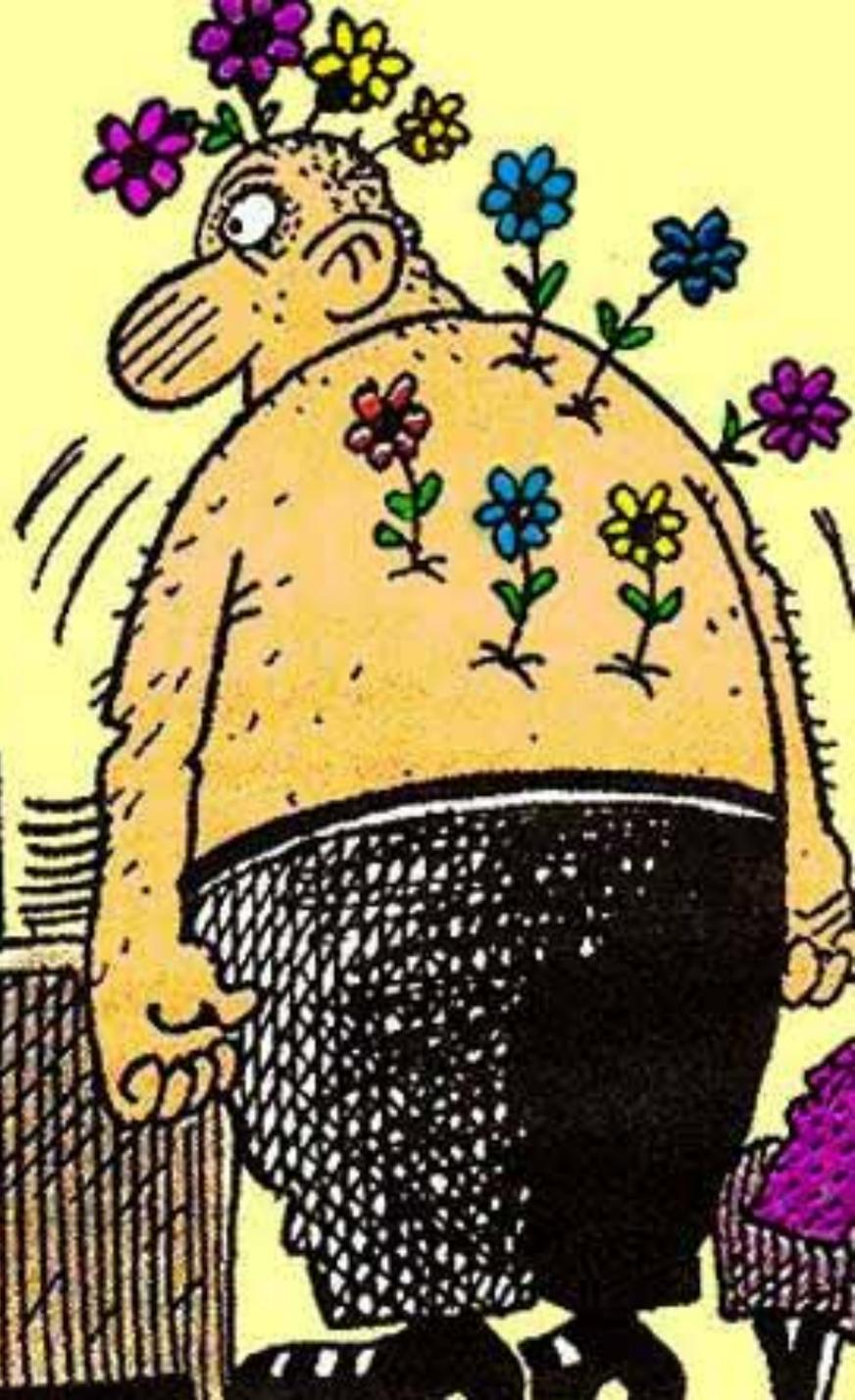
- изменением процессов реполяризации
- пролонгированием потенциала действия
- не удлиняет интервал Q-T (исключает опасность аритмии типа “пируэт”)
- не вызывает изменений интервалов PR и длительности комплекса QRS

Недостатки гибридной классификации

- 1. НЕПОЛНАЯ.**
- 2. НЕ ПРЕДУСМАТРИВАЕТ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ АКТИВАЦИИ КАНАЛОВ И РЕЦЕПТОРОВ.**
- 3. БАЗИРУЕТСЯ НА ДАННЫХ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ЗДОРОВЫХ ТКАНЯХ МИОКАРДА (ЭФИ).**
- 4. СИЛЬНО УПРОЩАЕТ ПРОБЛЕМУ АРИТМИЙ, СОЗДАВАЯ ИЛЛЮЗИЮ ВСЕЗНАНИЯ.**

НУ-С, КАК ДЕЛА
НАШИ ИДУТ?..

ФИТОТЕРАПЕВТ



«СИЦИЛИАНСКИЙ ГАМБИТ» (1996 г.) -

действие на наиболее эффективный и безопасный

«УЯЗВИМЫЙ ЭФ-ПАРАМЕТР АРИТМИИ»

(с учетом его механизма развития)

«Мишени» (для нервов, гормонов и ЛС):

каналы

насосы

рецепторы

Заключительная схема Сицилианского Гамбита

Обозначения:

В разделе каналы – кружки обозначают способность к блоку:
светлые - низкая;
штрихованные – умеренная
темные – высокая.

А-блокатор активного состояния,

І – 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 вл.

РКНГК

Москв

Москв

Москв

Вещества	Каналы					Рецепторы				Насосы Na ⁺ /K ⁺ - АТФазе	Клинические эффекты						
	Na ⁺			Ca ²⁺	K ⁺	I	α	β	M ₂		A	ФЛЖ	СР	ЭКВ	PQ(R)	QRS	JT
	Б	Ср	М														
Лидокаин	○	○									→	→	⊗			↓	
Мексилетин	○	○									→	→	⊗			↓	
Токаинид	○	○									→	→	●			↓	
Морицизин	⊙	○									↓	→	○		↑		
Проквинамид		⊙			⊗						↓	→	●	↑	↑	↑	
Дизопирамид		⊙			⊗				○		↓	→	⊗	↑↓	↑	↑	
Хинидин		⊙			⊗		○		○		→	↑	⊗	↑↓	↑	↑	
Пропафенон		⊙						⊗			↓	↓	○	↑	↑		
Флекаинид			⊙								↓	→	○	↑	↑		
Энкаинид			⊙								↓	→	○	↑	↑		
Бепридил	○	○		●	⊗						?	↓	○			↑	
Верапамил	○	○		●			⊗				↓	↓	○	↑			
Дилтиазем				⊗							↓	↓	○	↑			
Бретилиум					●		⊗	⊗			→	↓	○			↑	
Соталол					●			●			↓	↓	○	↑		↑	
Амиодарон	○			○	●		⊗	⊗			→	↓	●	↑		↑	
Нибентан								●									
Апинидин					⊗	●					?	↓	●				
Надолол								●			↓	↓	○	↑			
Пропранолол	○							●			↓	↓	○	↑			
Атропин									●		→	↑	⊗	↓			
Аденозин											?	↓	○	↑			
Дигоксин									□	●	↑	↓	●	↑		↓	