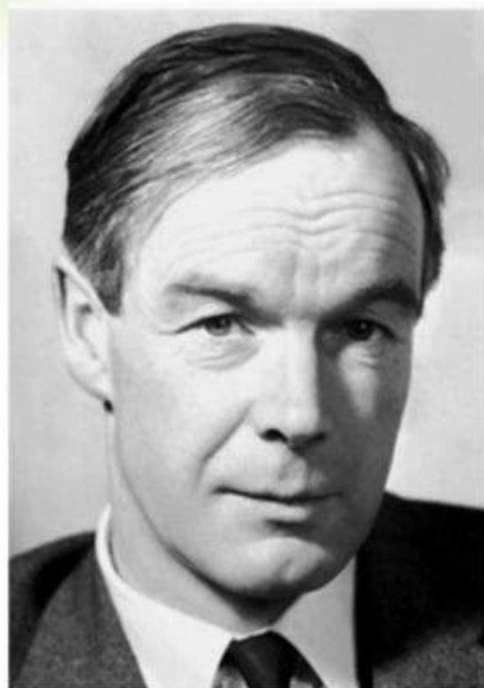


физиологии и медицине 1963 г



Алан Ллойд Ходжкин
(1914-1998)

Великобритания



Эндрю Филдинг Хаксли
(1917-2012)

Великобритания

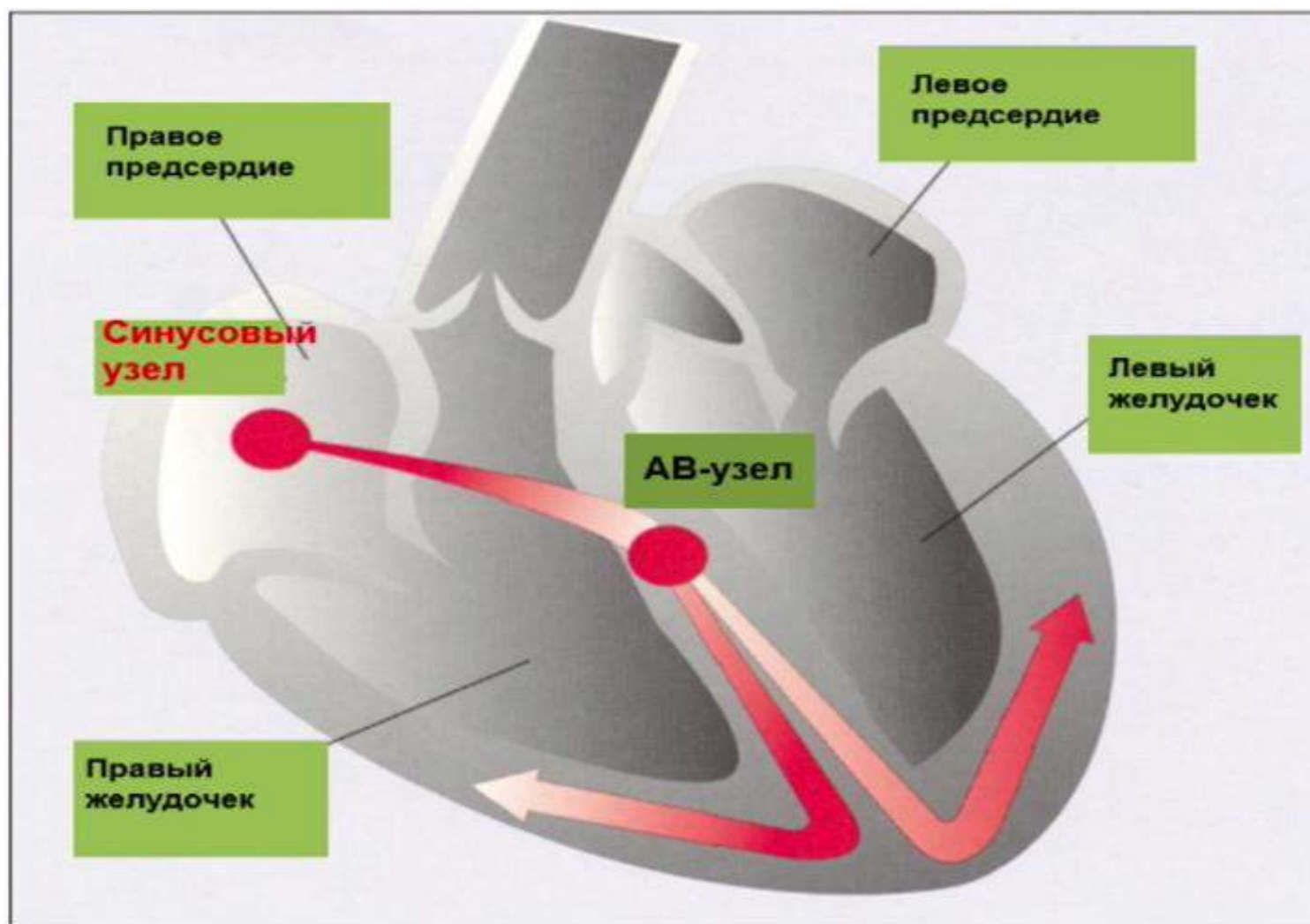


Джон Кэрю Эклс
(1903-1997)

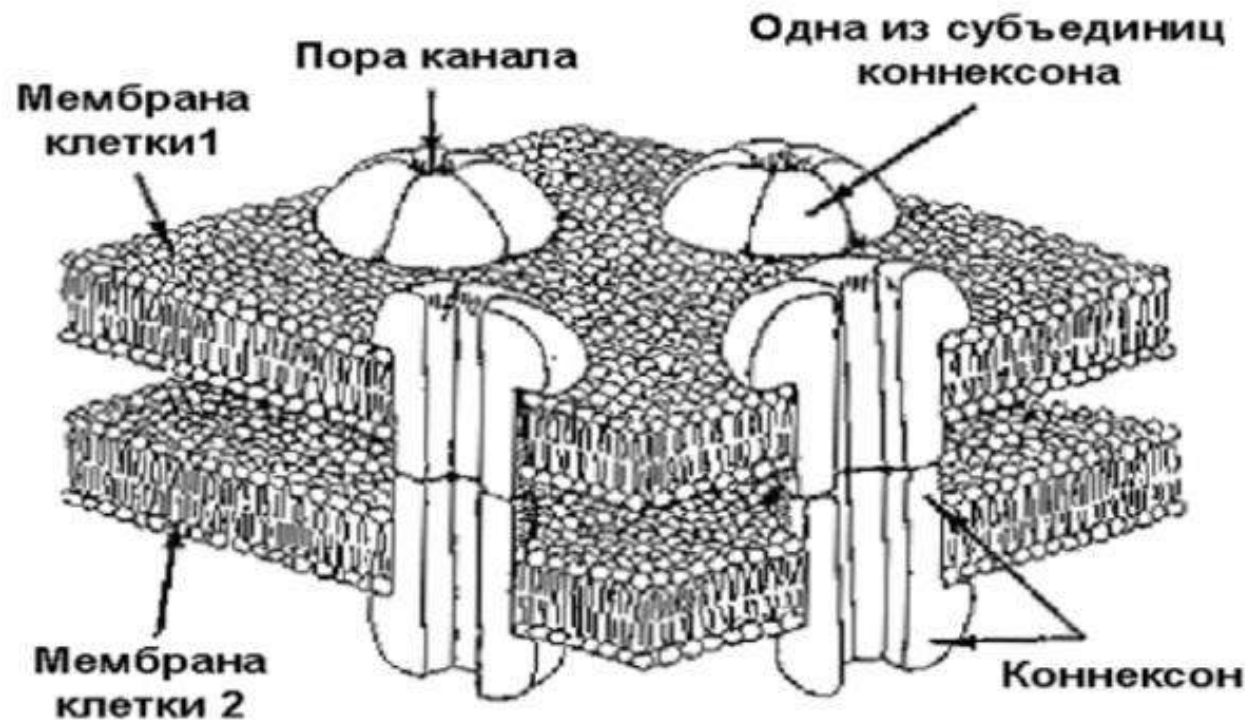
Австралия

«За открытия, касающиеся ионных механизмов, участвующих в возбуждении и торможении в периферическом и центральном участках мембраны нервной клетки»

Проводящая система сердца



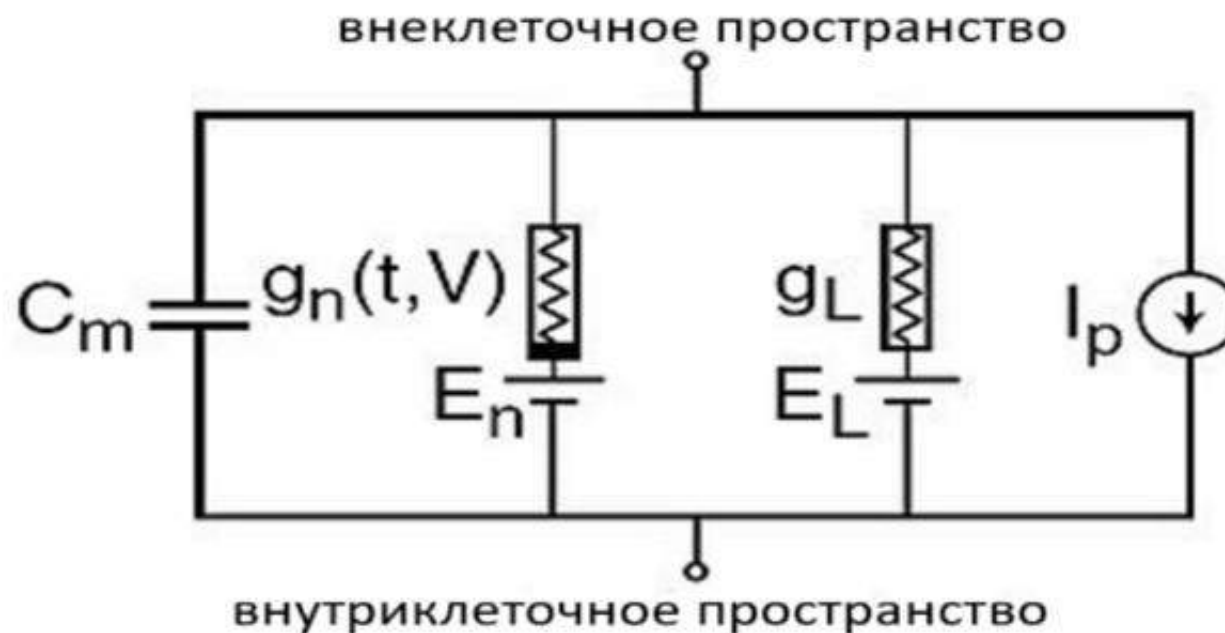
Структура межклеточного щелевого контакта - коннексина



Успешное проведение электрического импульса в сердце обеспечивается за счет межклеточных контактов – специализированных мембранных структур, состоящих из множественных ионных каналов, которые осуществляют электрическое и химическое взаимодействие между клетками

Модель Ходжкина-Хаксли

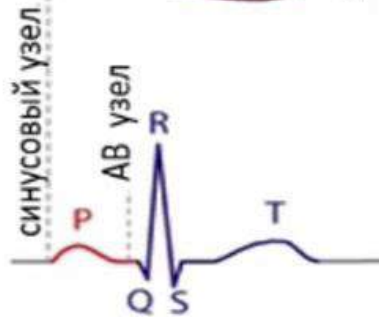
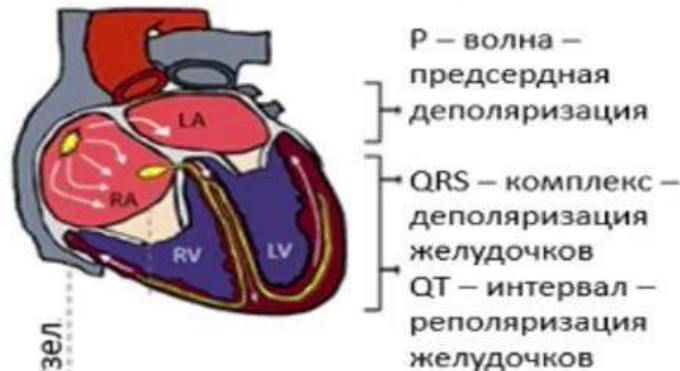
– биофизические характеристики клеточных мембран – 1952 г



Потенциал-зависимые ионные каналы отвечают за нелинейную электрическую проводимость, где n – отдельный вид ионных каналов. И это означает, что проводимость является потенциал – время – зависимой величиной

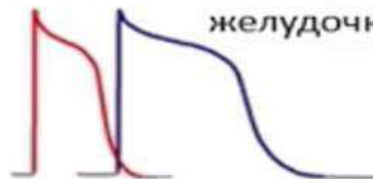
Электрическая активность сердца и ионные токи

Электрокардиограмма

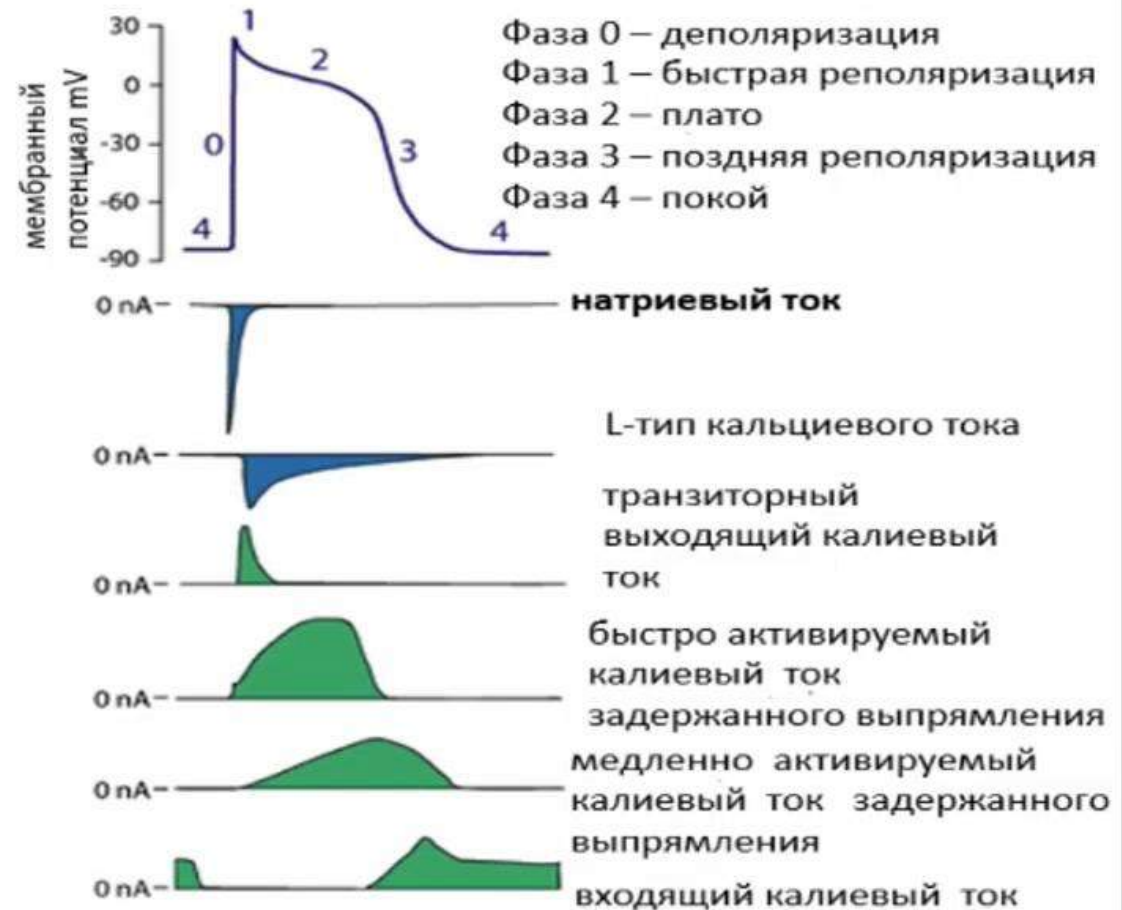


потенциал действия предсердий

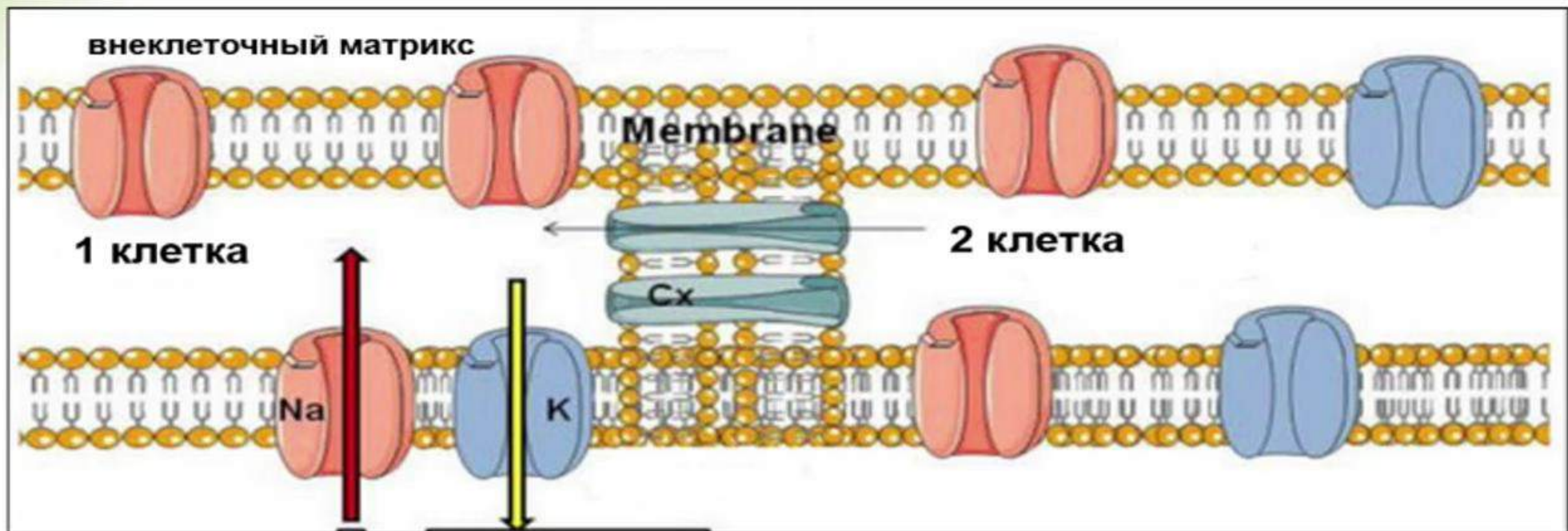
потенциал действия желудочков



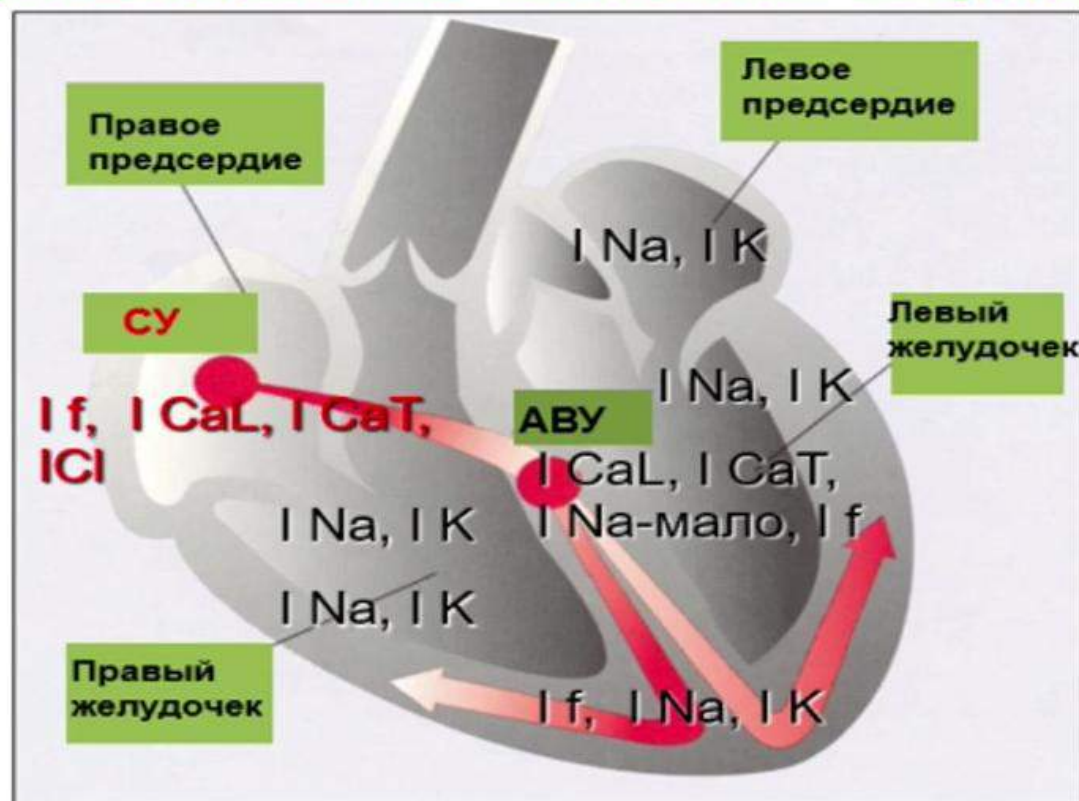
Потенциал действия миоцита желудочков



Межклеточное взаимодействие



Проводящая система сердца



Синусовый узел - I_f , I_{CaL} , I_{CaT} , I_{Cl}

Миокард предсердий - I_{Na} , I_K

АВ – соединение - I_{CaL} , I_{CaT} , $I_{Na-мало}$, I_f

Миокард желудочков - I_{Na} , I_K

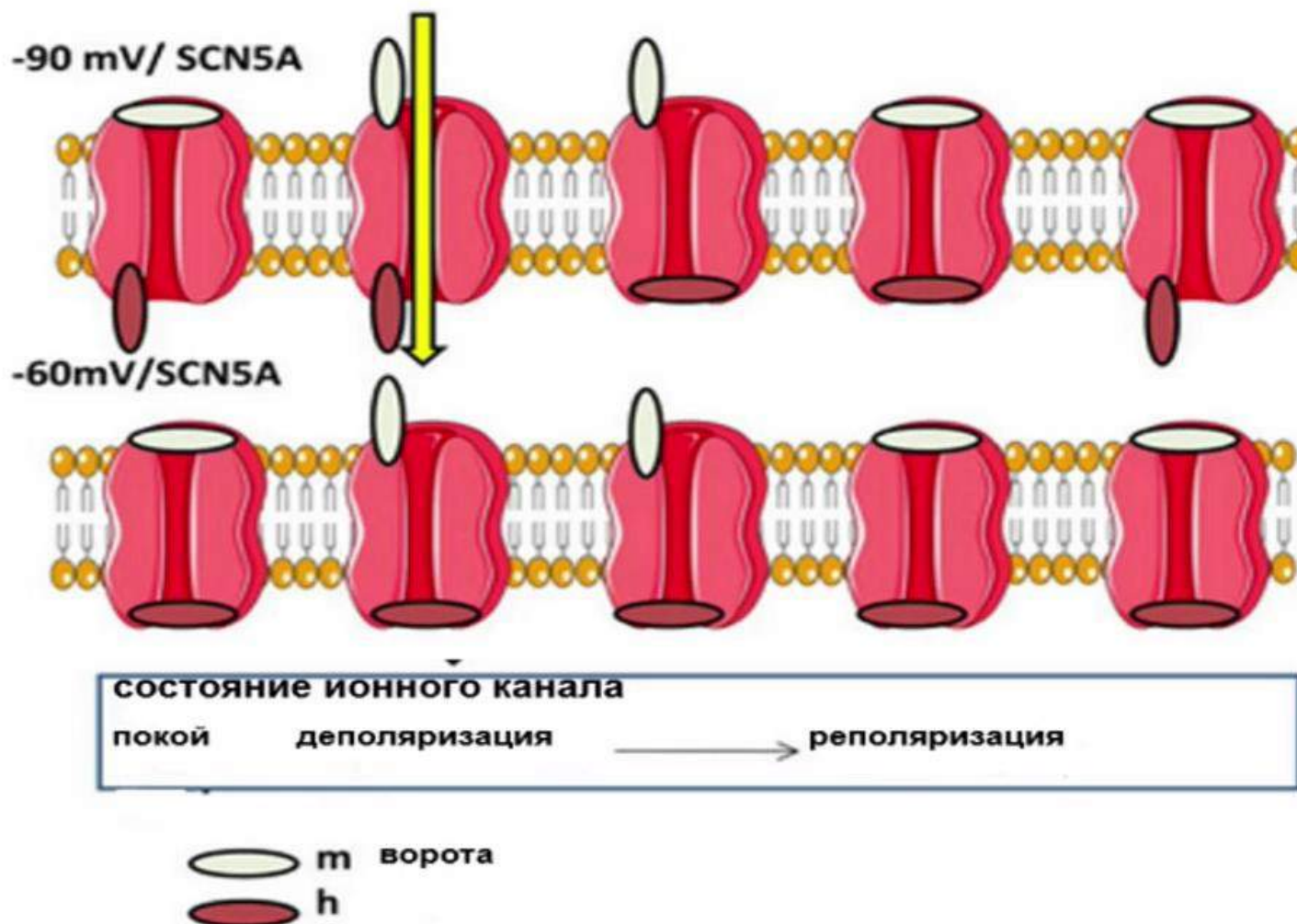
Волокна Пуркинье - I_f , I_{Na} , I_K

➤ *Автоматизм*

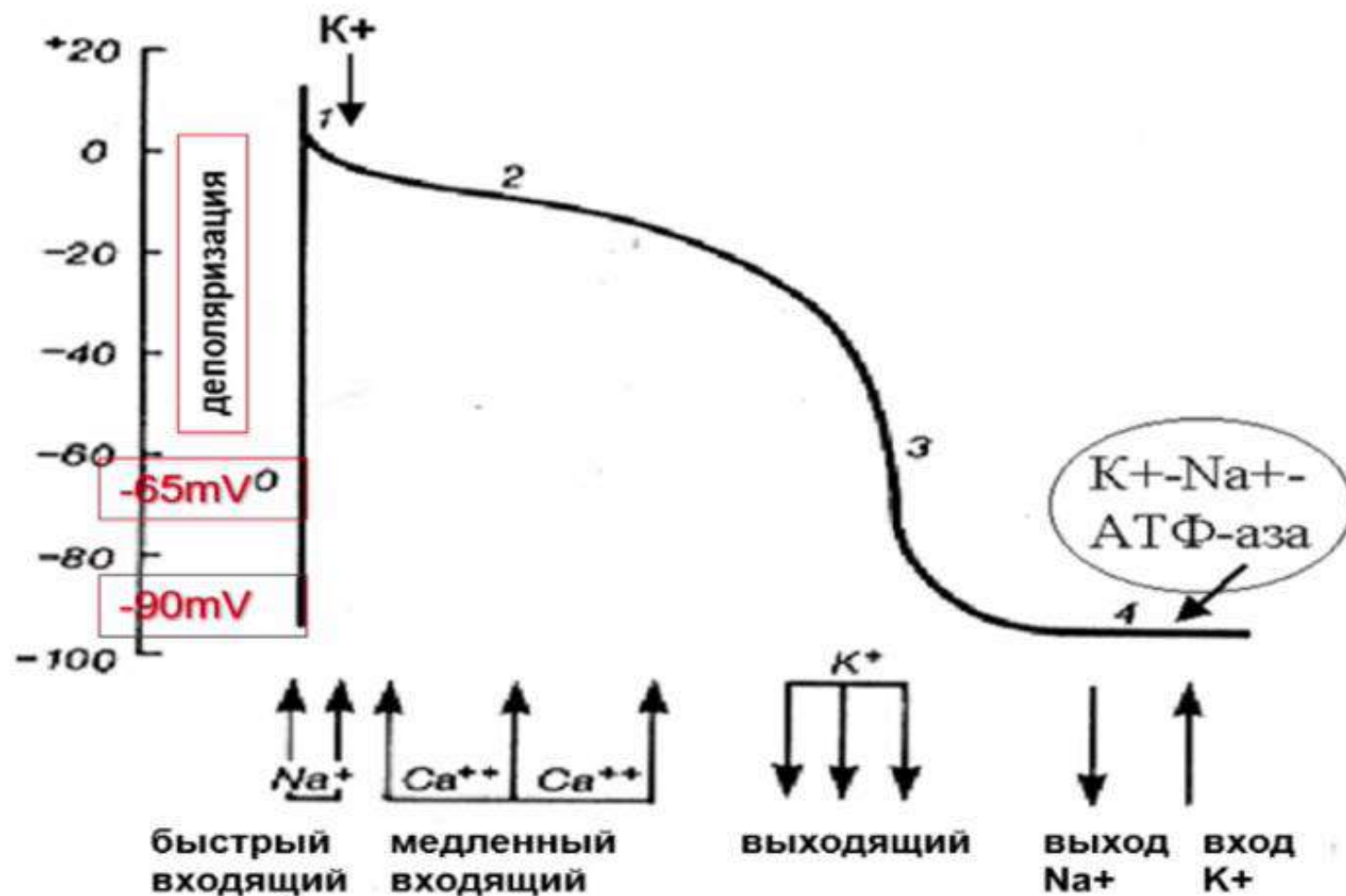
спонтанное возникновение электрического импульса - свойство клеток сердца к спонтанной диастолической деполяризации (фаза 4 потенциала действия) и инициации электрического импульса в отсутствие внешней электрической стимуляции

Формирование трансмембранного потенциала/ натриевые каналы

Фаза 0
ПД

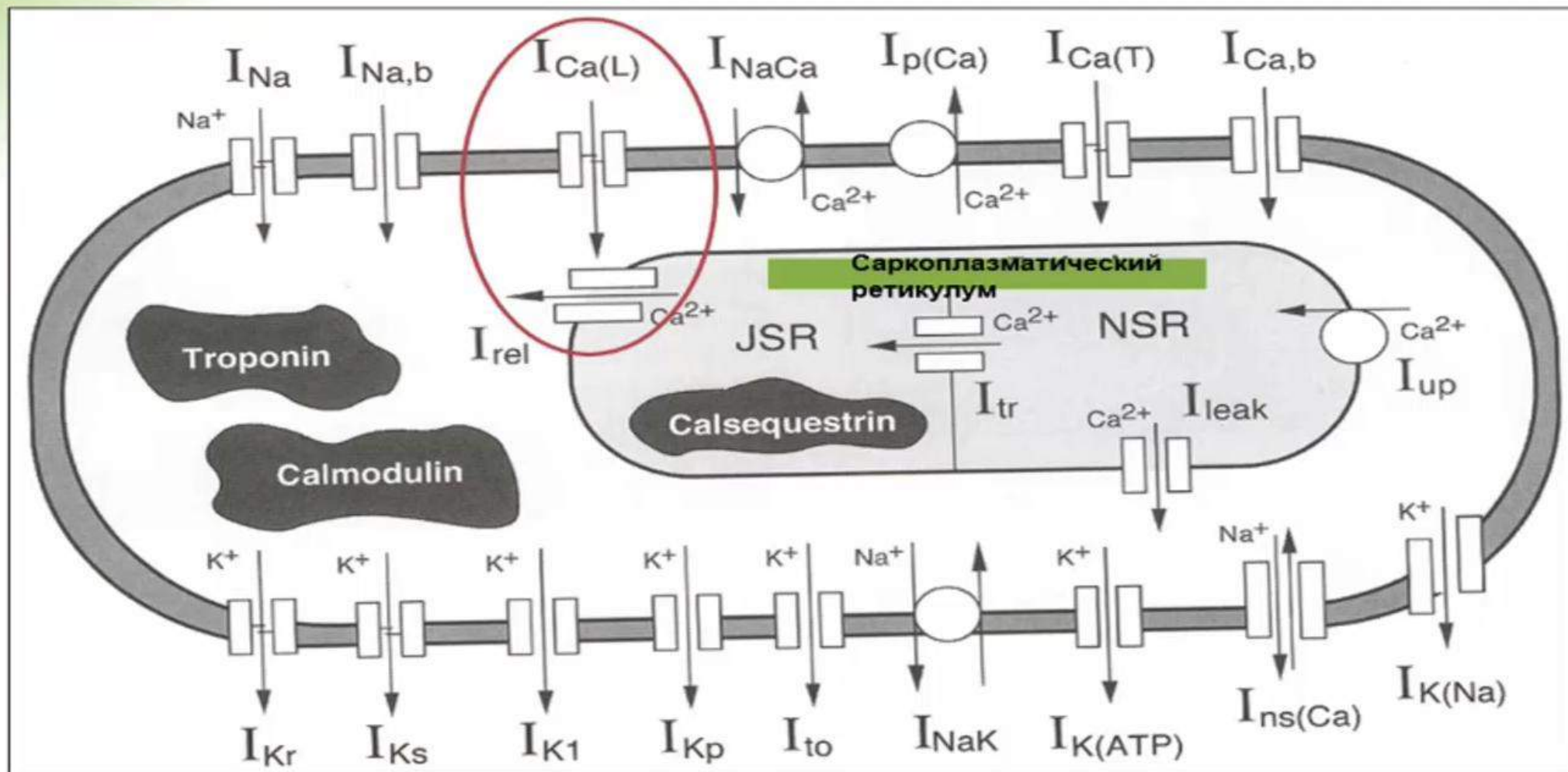


Потенциал действия кардиомиоцитов



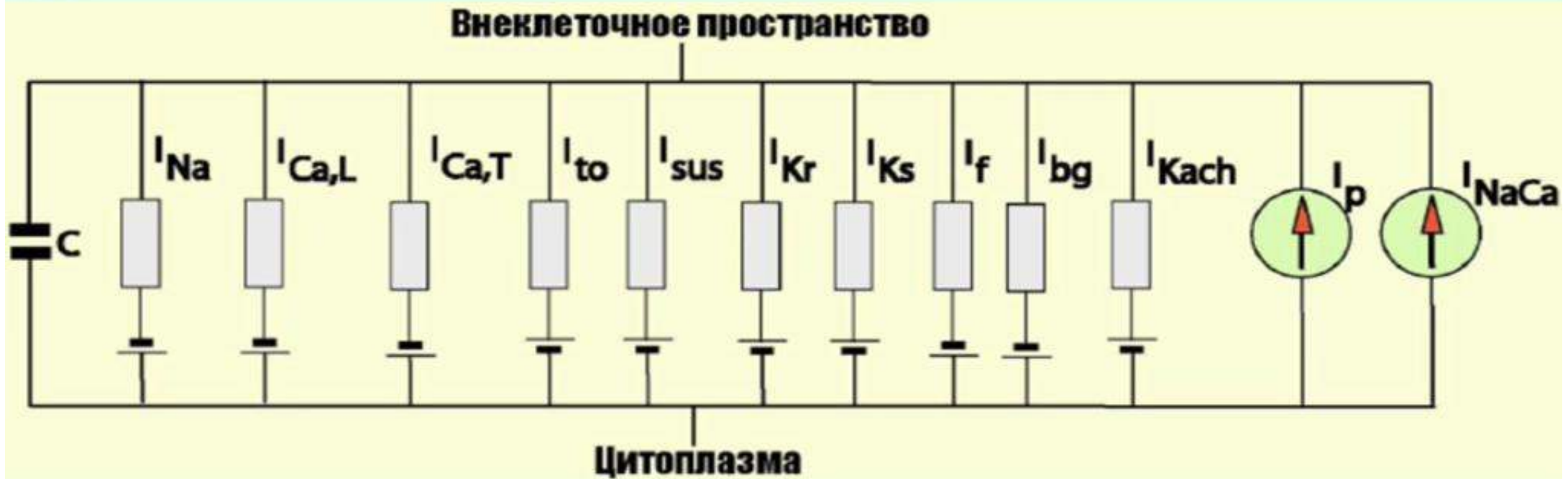
Модель кардиомиоцита (Руди 2002)

Фаза 2 ПД



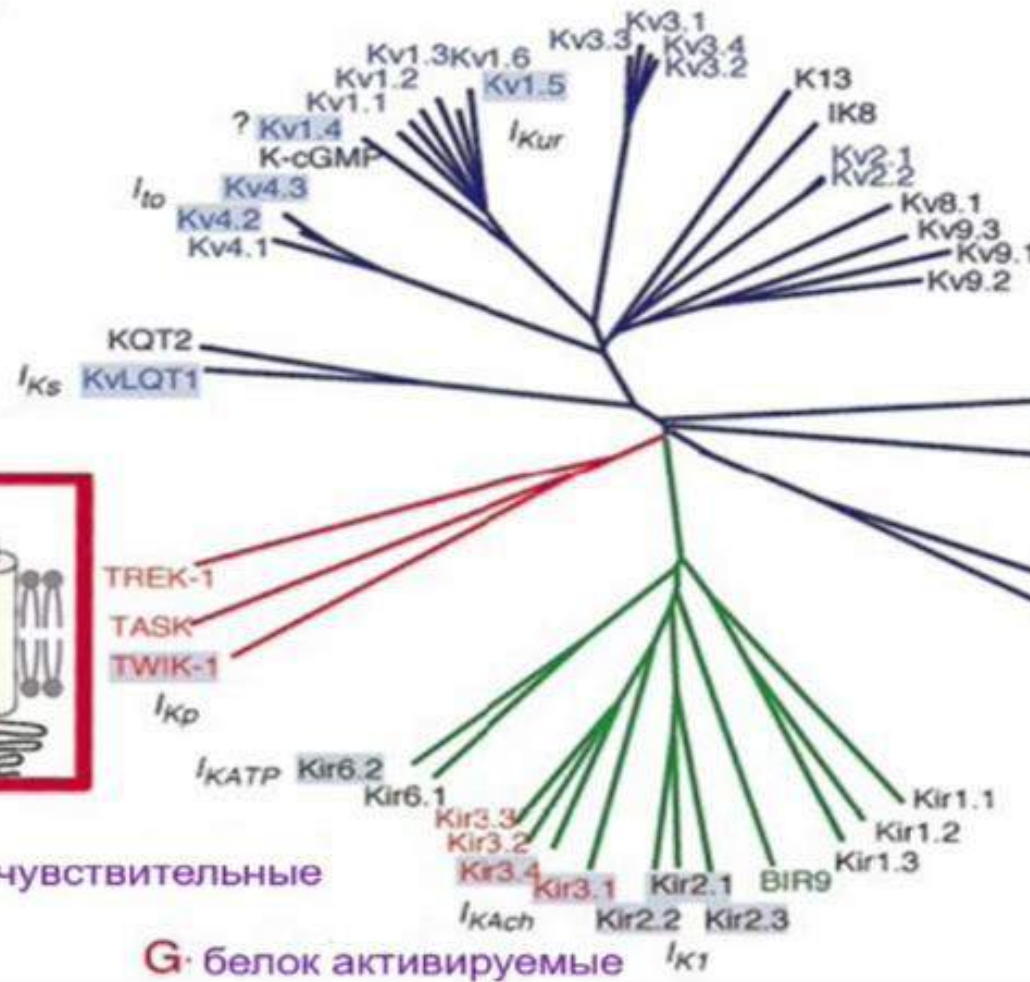
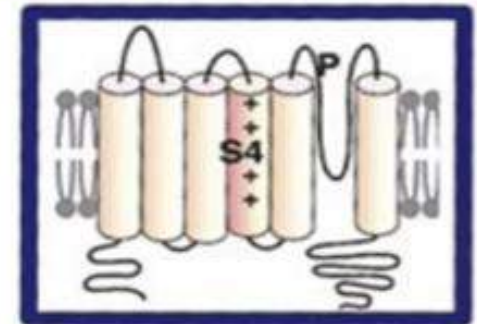
Zipes & Jalife 2004

Электрическая эквивалентная схема клеточной мембраны миокардиального волокна.
Ионные токи моделируются соответствующими RC цепочками

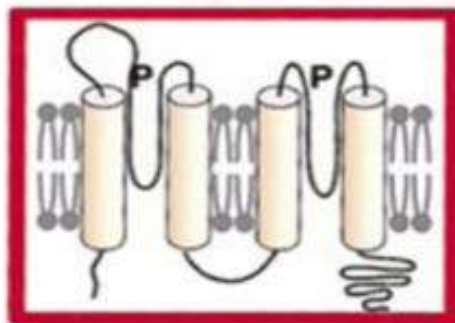


Семейство калиевых каналов

ВОЛЬТАЖ-ЗАВИСИМЫЕ



ОСНОВНЫЕ



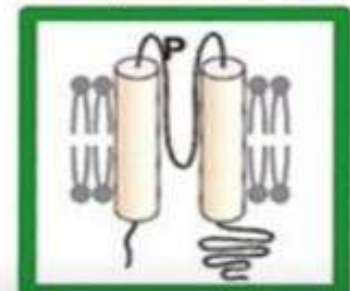
АТФ-чувствительные

G-белок активируемые

Slo
SK1 Ca²⁺
SK2
SK3

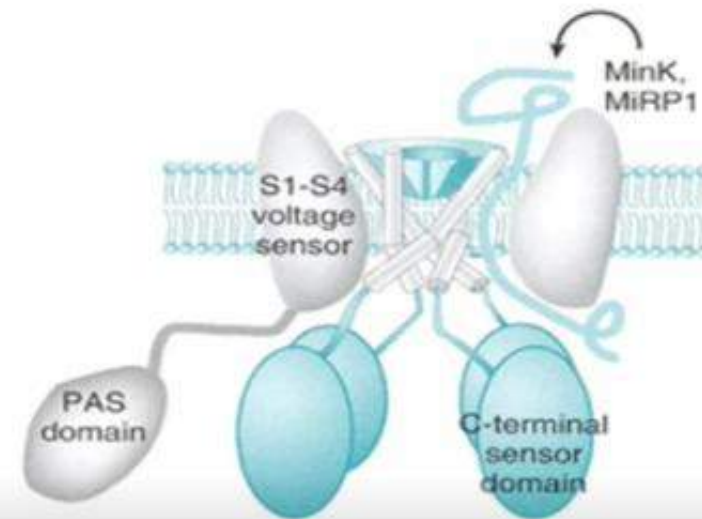
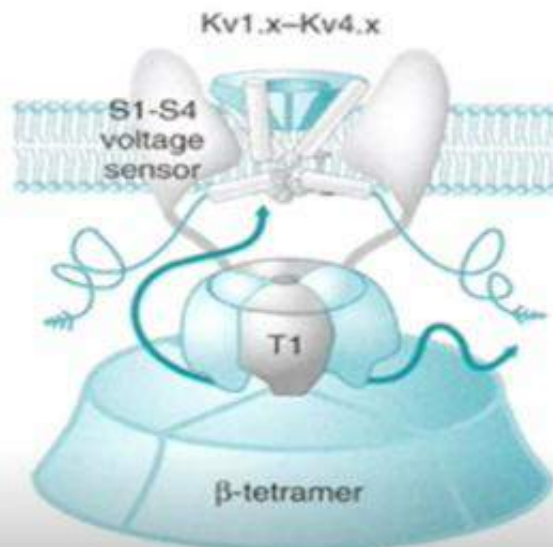
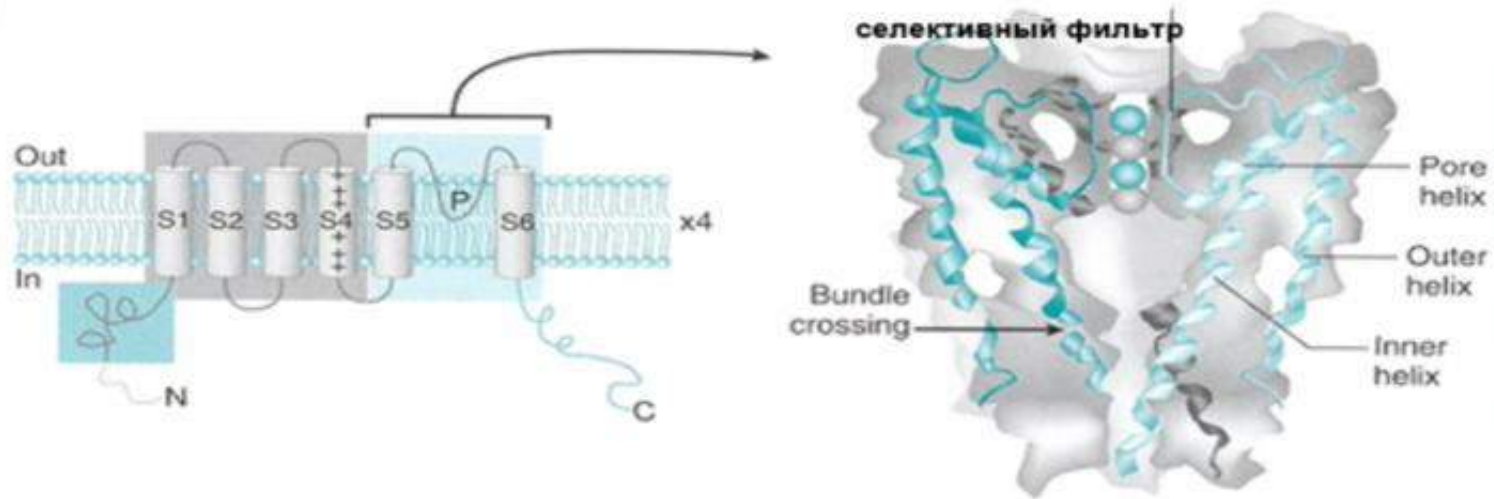
erg I_{Kr}
eag

входящего
выпрямления

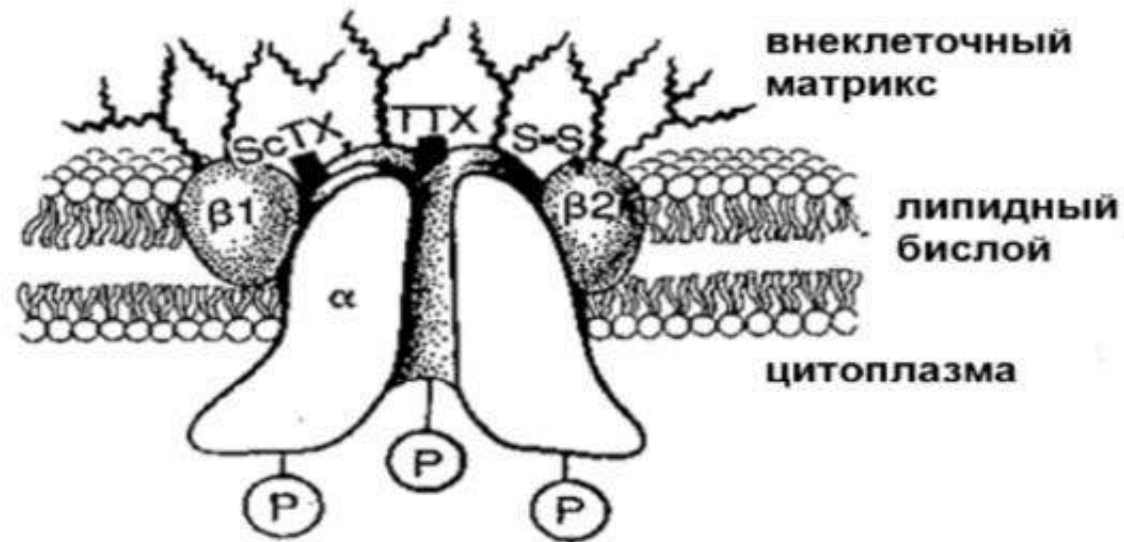


Priori S. 1999

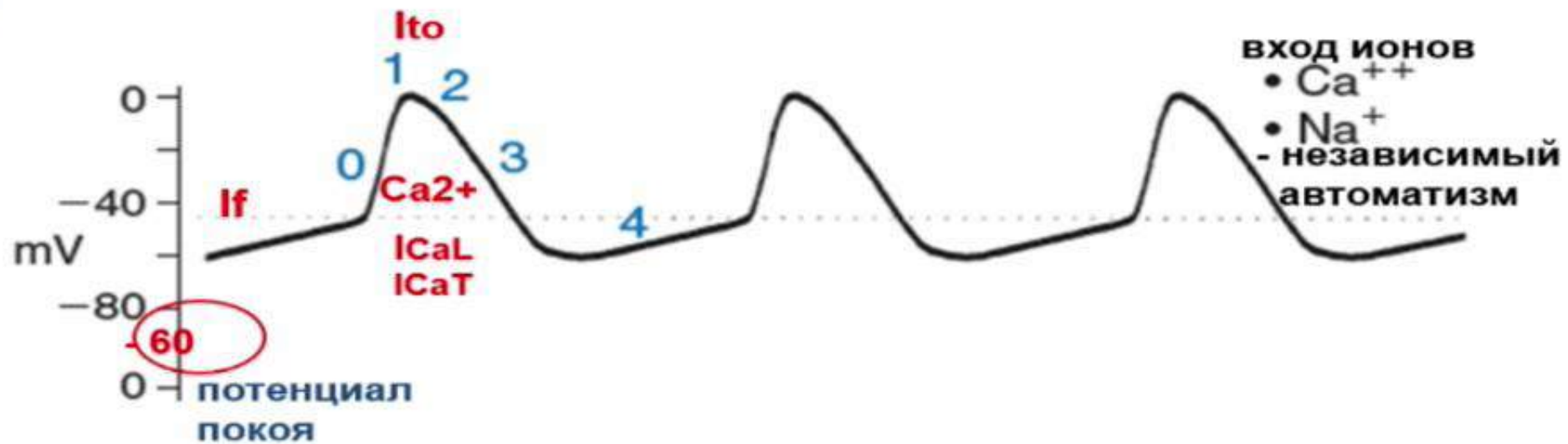
Калиевый канал



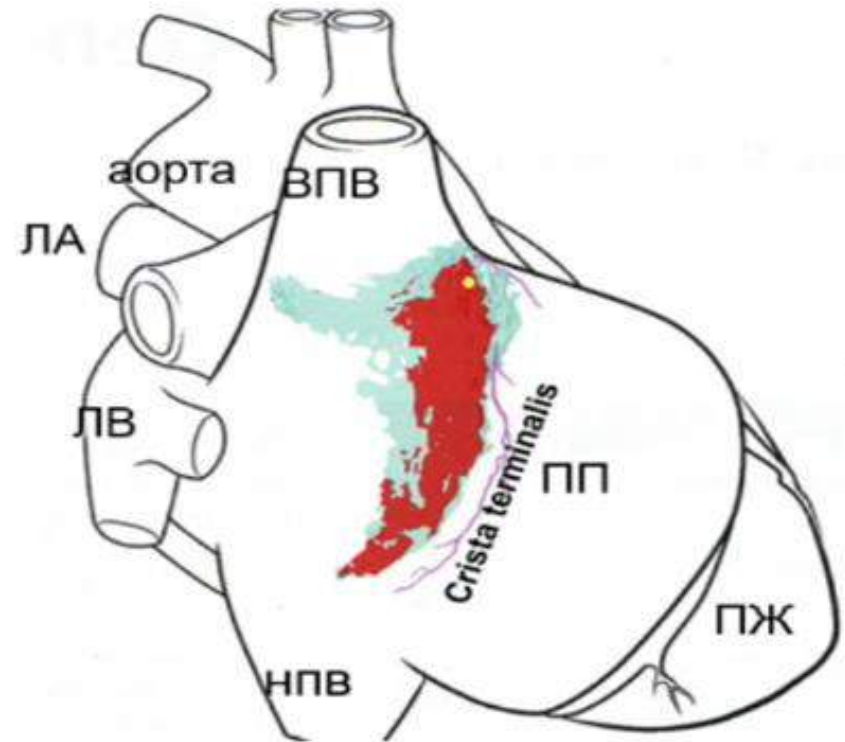
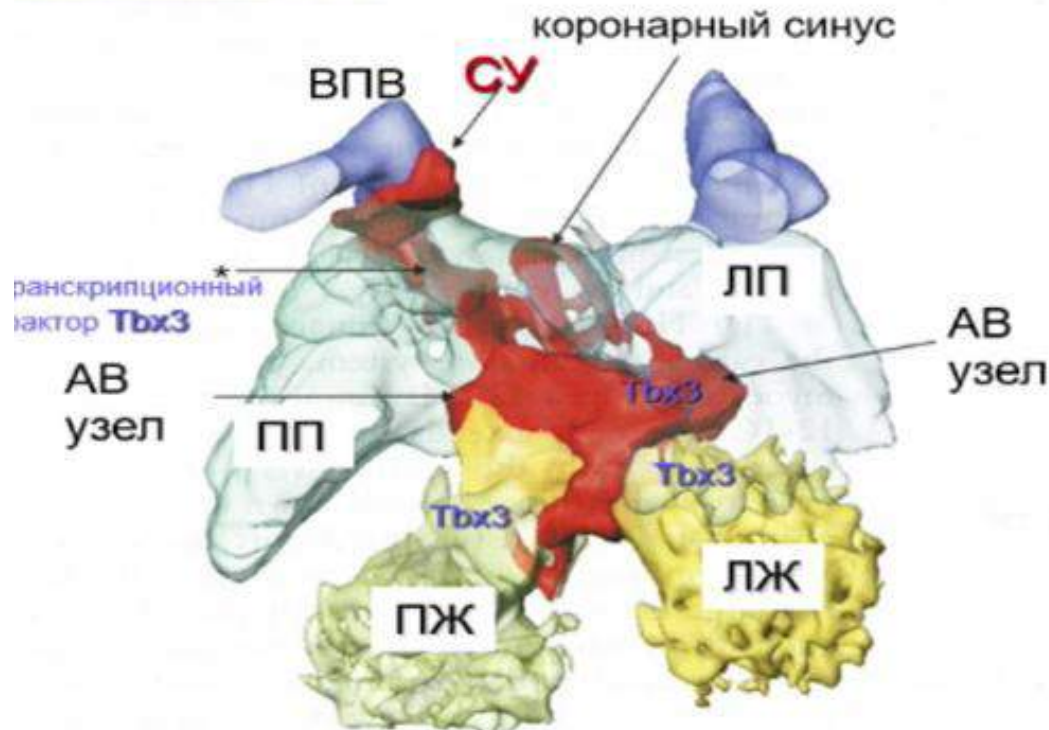
Структура субъединиц натриевого канала



Нормальный автоматизм синусового узла



Синусовый узел



Градиент распределения пейсмекерных клеток в сердце зависит от экспрессии Tbx транскрипционных факторов

Tbx2, Tbx3 ⇒ высокий автоматизм; низкая скорость проведения; низкая активность саркоплазматического ретикулума; низкая сократимость

Рефрактерные периоды кардиомиоцитов



Рефрактерный период – временной интервал
вслед за возбуждением, во время которого клетки
остаются невозбудимыми

Механизмы развития нарушений ритма сердца

1) Нарушения формирования импульса

- Автоматизм
 - Усиленный нормальный автоматизм
 - Патологический автоматизм
- Триггерная активность
 - Ранние постдеполяризации
 - Поздние постдеполяризации

2) Нарушения проведения импульса

- Re-entry вокруг анатомического препятствия
- Функциональное Re-entry

Факторы, влияющие на частоту генерации импульса (пейсмекерную активность)

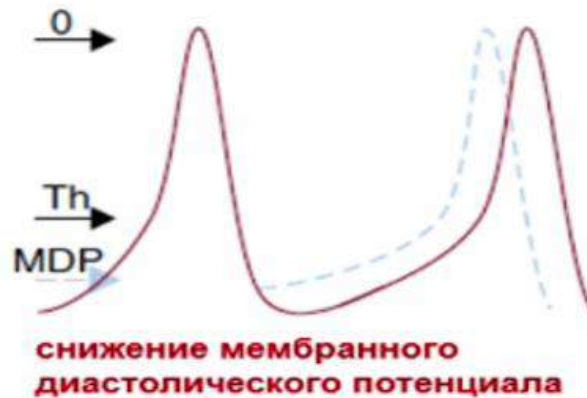
- Максимальный диастолический потенциал (потенциал покоя)
- Уровень порогового потенциала, во время которого инициируется потенциал действия
- Частота и наклон 4 фазы реполяризации

Механизмы усиленного автоматизма

норма



увеличение вольтажа
порогового потенциала



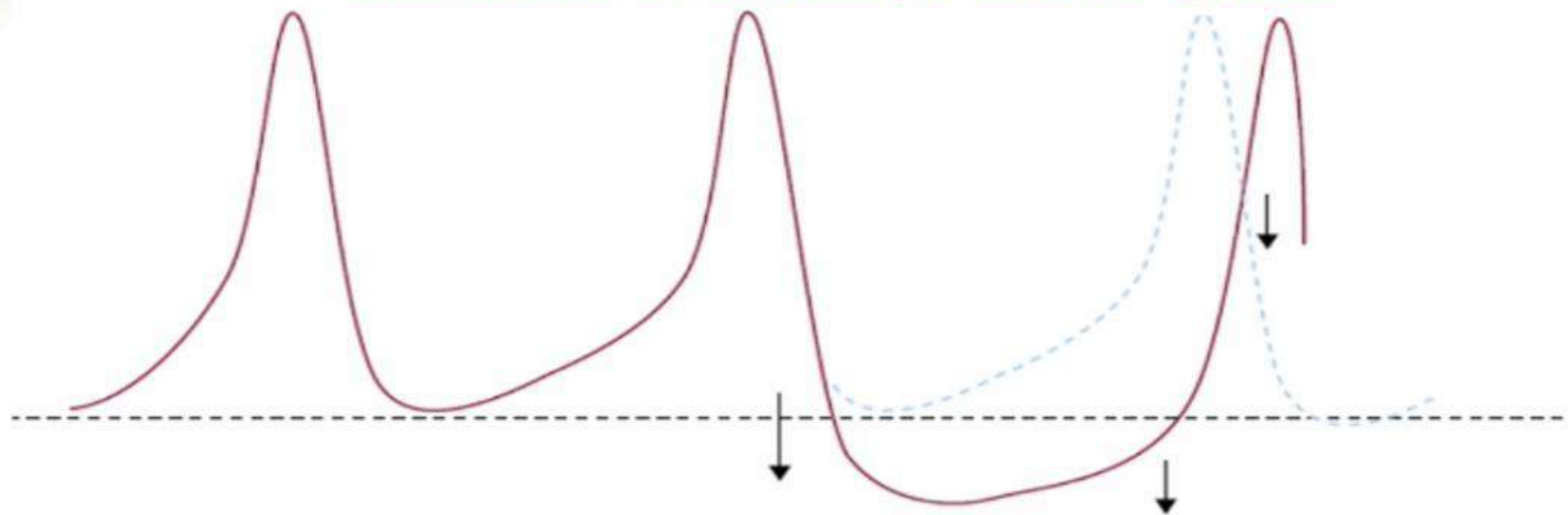
Гипоксия

Гипокалиемия

Факторы, влияющие на частоту генерации импульса основным и вторичными водителями ритма сердца

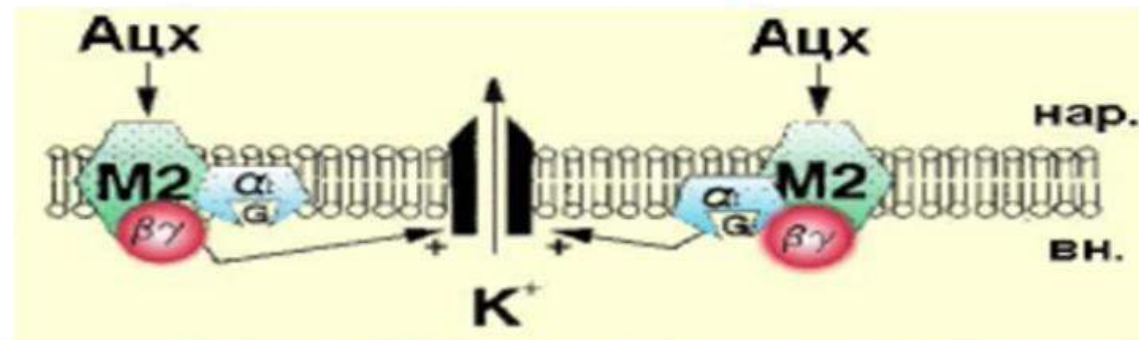
- Лекарственные препараты
- Тонус вегетативной нервной системы
- Структурные изменения сердца
- Нарушения электролитного баланса
- Гормональные нарушения

Влияние парасимпатической нервной системы – урежение частоты пейсмекерной активности синусового узла



Ацетилхолин $\Rightarrow$ гиперполяризация мембраны $\Rightarrow$ усиление калиевых токов

$\Downarrow$
Снижение I_{Ca-L} , I_f



Феномен «overdrive supression» – подавления импульсации стимуляцией с большей частотой



Примеры усиленного нормального автоматизма

- синусовая тахикардия при физической нагрузке, лихорадке и тиреотоксикозе
- неадекватная синусовая тахикардия
- предсердный ускоренный ритм
- АВ – узловой ритм

Патологический автоматизм

- Генерация спонтанной электрической активности клетками рабочего миокарда предсердий и желудочков, которые в норме не проявляют свойств автоматизма

Частота автоматического фокуса зависит от мембранного потенциала – чем более положительный потенциал, тем чаще ритм (усиление входящих натриевых токов и подавление калиевых токов)

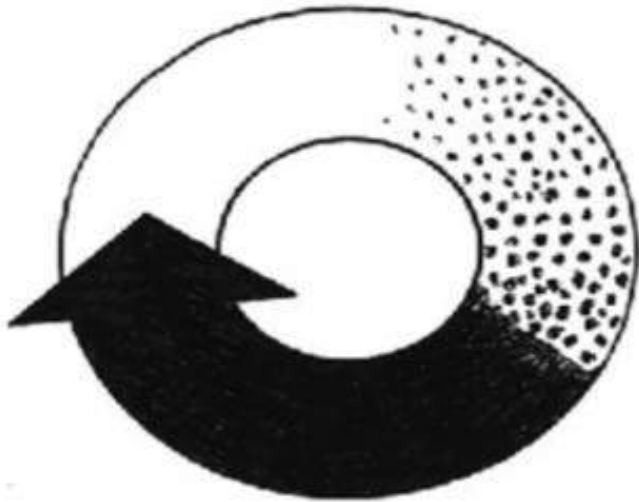
Предрасполагающие факторы: повышение внеклеточного калия, понижение внутриклеточной рН, влияние катехоламинов

Примеры: экстрасистолия, предсердные тахикардии,

- ускоренный идиовентрикулярный ритм,
- желудочковая тахикардия в острую фазу инфаркта миокарда

Re-entry

По анатомически
определенному
пути

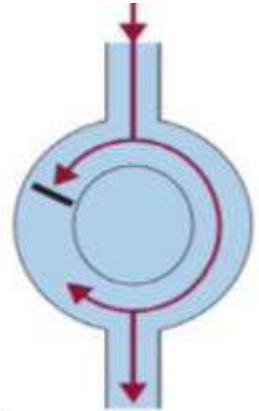


По анатомически
неопределенному
(функциональному)
пути



Re-entry

- ✓ круговое движение
- ✓ реципрокные или эхо – сокращения
- ✓ реципрокные тахикардии



- Субстрат – наличие соединенной ткани миокарда с разными электрофизиологическими свойствами - проведения и рефрактерности
- Область блокады проведения (анатомическая, функциональная или комбинация) – невозбудимая ткань, вокруг которой фронт волны может циркулировать
- Однонаправленный блок проведения
- Путь замедленного проведения, который определяет задержку проведения, достаточную для циркулирующего волнового фронта достичь восстановленной ткани проксимальнее уровня однонаправленного блока
- Критическая масса ткани для поддержания волны циркуляции
- Иницирующий триггер

Условия развития циркуляции возбуждения

1. При фиксированной длине пути (вокруг препятствия) «re-entry» возможно, если размеры этого пути позволяют уместиться длине волны (L), определяемой как произведение рефрактерности –

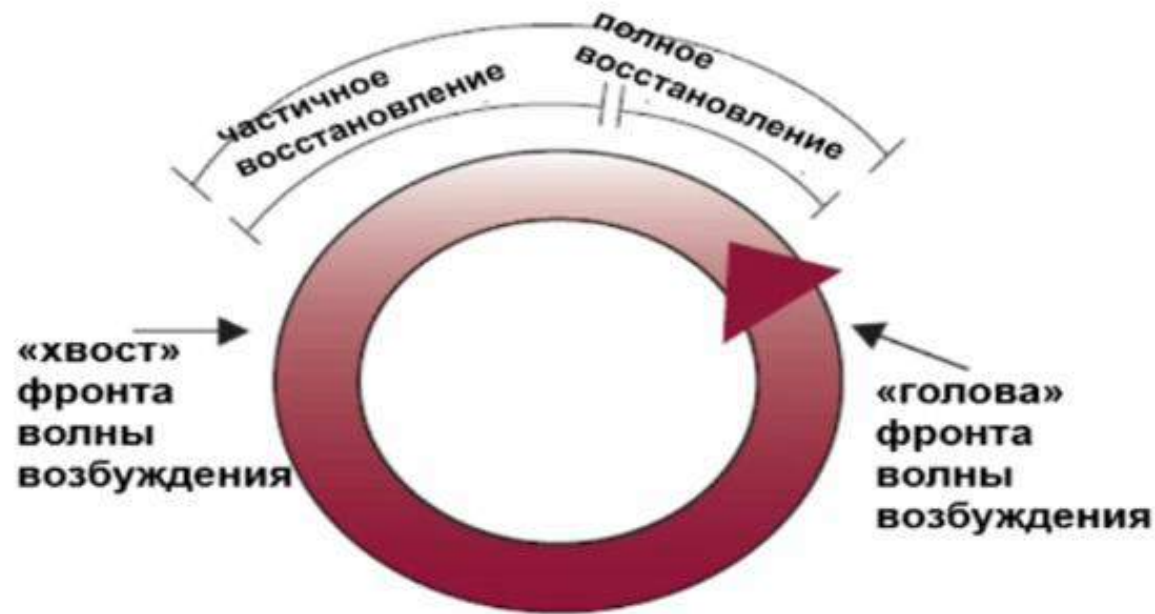
R на скорость проведения - V

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

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



Схема возбудимого промежутка, «моста» (excitable gap)

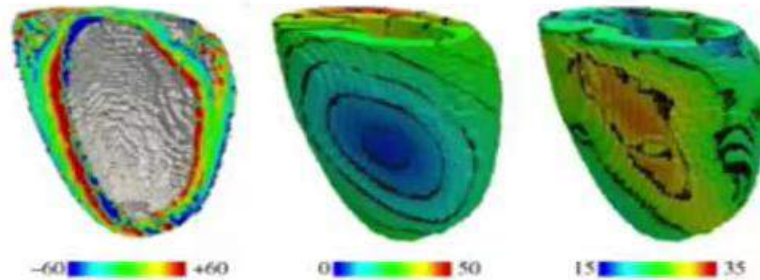


Возбудимый период (промежуток) – период между «хвостом» рефрактерности последнего импульса тахикардии и временем наступления следующего импульса тахикардии

Типы функционального re-entry

Ведущий круг (материнский цикл) - наименьший возможный путь, по которому импульс продолжает циркулировать

➤ Анизотропное

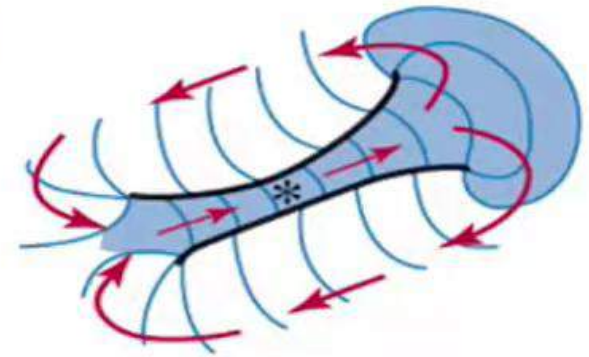
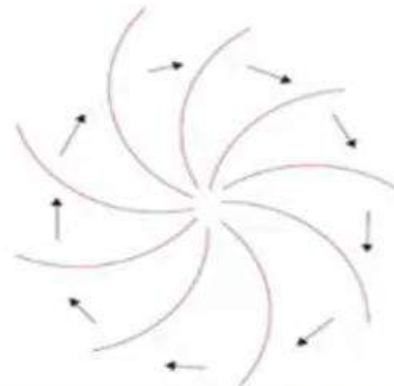


➤ Фигура из 8 re-entry - два фронта, циркулирующие одновременно по- и против часовой стрелки

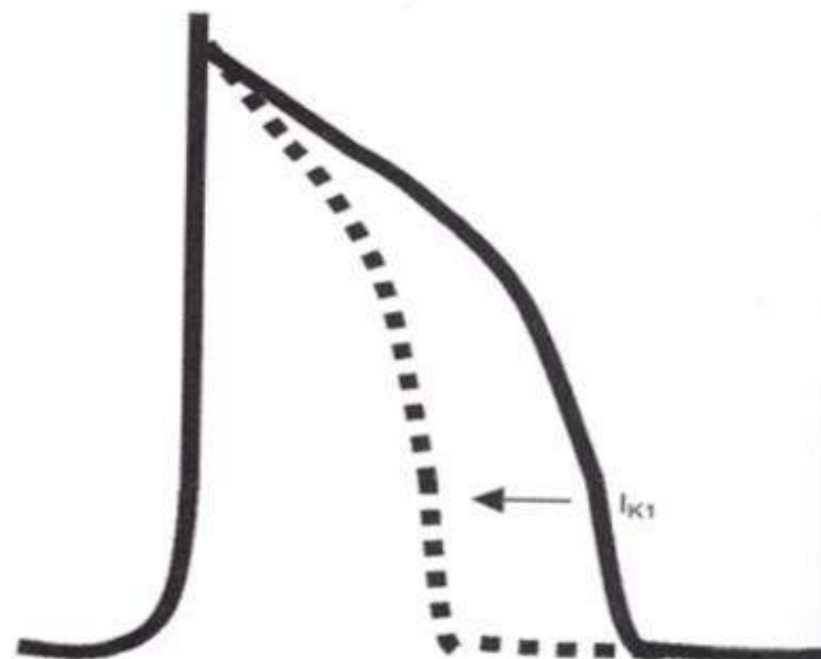
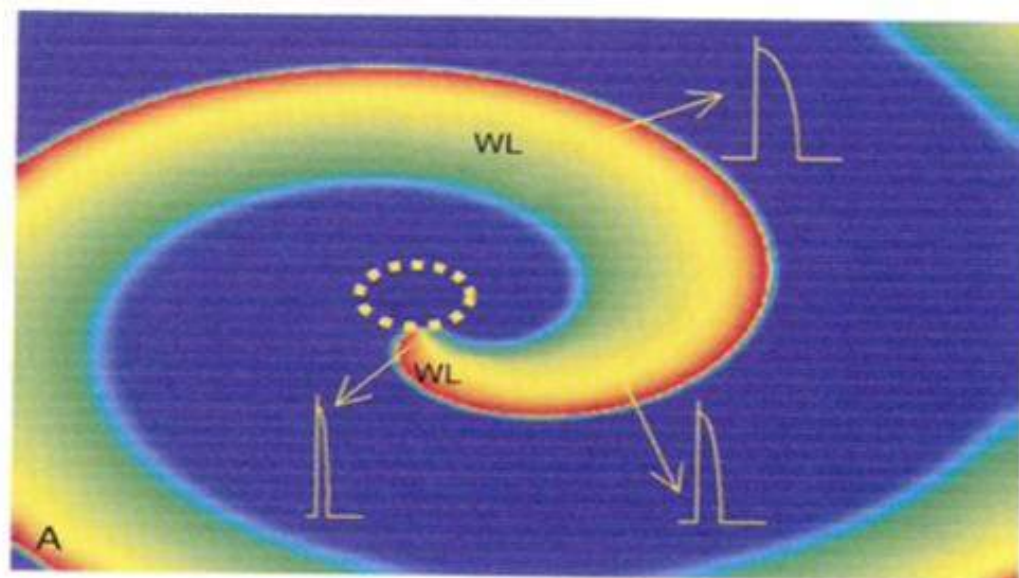
➤ Отражение



➤ Спиральные волны (ротаторы)



J.Jalife. Теория роторов как механизма развития фибрилляции предсердий



Примеры аритмий по механизму re-entry

- Ортодромная реципрокная тахикардия при наличии дополнительного пути предсердно – желудочкового проведения
- АВ – узловая реципрокная тахикардия

Триггерная активность. Типы постдеполяризаций. Потенциал действия клеток системы Пуркинье



фаза-2 ранние
постдеполяризации

фаза-3 ранние
постдеполяризации

задержанные
постдеполяризации

Cranefield PF, Aronson RW. Cardiac Arrhythmias: The Role of Triggered Activity and Other Mechanisms. Mount Kisco, New York: Futura; 1988.

Триггерная активность. Отсроченные постдеполяризации

- **дигиталисная интоксикация**
- **желудочковая реперфузионная тахикардия при инфаркте миокарда**
- **ускоренный идиовентрикулярный ритм при остром инфаркте миокарда**
- **катехоламинэргическая желудочковая тахикардия**
- **желудочковая тахикардия из выходного тракта правого желудочка**
- **непрерывно-рецидивирующая желудочковая тахикардия**

Триггерная активность Отсроченные постдеполяризации

Эффект АДЕНОЗИНА



ингибирование аденилатциклазы, цАМФ

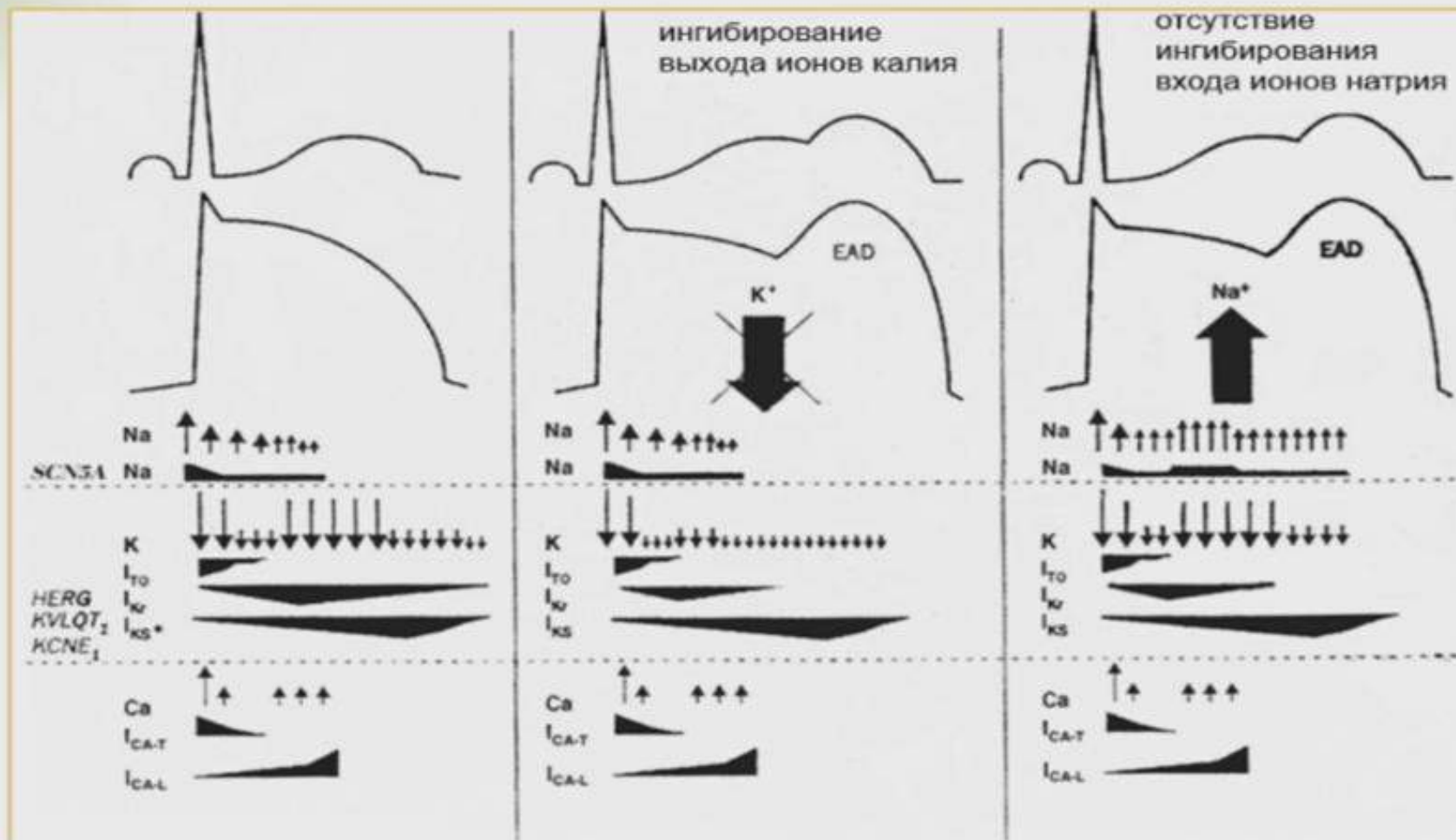


снижение входящего кальциевого тока через
L-тип кальциевых



купирование тахикардий, индуцированных
катехоламинами

Ранние постдеполяризации



Причины, предрасполагающие к возникновению триггерной активности

- ✓ Комбинация лекарственных препаратов, действующих на одну молекулярную мишень /ионный канал/ и удлиняющих фазу реполяризации
- ✓ Женский пол
- ✓ Пожилой возраст
- ✓ Наличие сердечной недостаточности /ФВ $\leq$ 40%/
- ✓ Электролитные нарушения
- ✓ Брадикардия
- ✓ Гипотиреоз
- ✓ Нарушение мозгового кровообращения
- ✓ Автономная нейропатия
- ✓ Нарушение белкового питания, голодание, диеты для снижения массы тела
- ✓ Наркотические вещества – кокаин
- ✓ Генетическая предрасположенность

Триггерная активность. Ранние постдеполяризации



Требования к фармакологической антиаритмической терапии

- эффективность 30 – 60 %
- безопасность
- прогнозируемый эффект

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Принципы принятия решения о назначении антиаритмической терапии
- Основные классы антиаритмических препаратов, применяемых в клинической практике
- Принципы действия антиаритмических препаратов на основании нормальной электрофизиологии клеток сердца
- Механизмы аритмий и точки приложения антиаритмических препаратов
- Базовые подходы к назначению антиаритмических препаратов
- Историческая перспектива и изменение тактики лечения аритмий

Стратегия принятия решения о назначении антиаритмических препаратов

- Антиаритмические препараты (ААП) имеют крайне узкую терапевтическую нишу (кроме бета-адреноблокаторов*)
- Крайне сложный механизм действия
- Обилие сердечных и внесердечных побочных эффектов
- Взаимодействие между ААП и другими веществами может вызвать жизнеопасные события

Стратегия принятия решения о назначении антиаритмических препаратов

- Основное заболевание пациента
- Статус пациента (возраст, пола, раса, генетические, нейро-гуморальные, социальные факторы, триггерные факторы аритмий)
- Сопутствующие патологии
- Знание терапевтических доз и особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препаратов и межлекарственного взаимодействия

Стратегия принятия решения о назначении антиаритмических препаратов

- Контроль за терапией – регистрация ЭКГ (измерение интервалов до и после терапии) и при необходимости - другие инструментальные методы диагностики (ХМЭКГ, ХМЭКГ-12, ЭФИ, проба с физической нагрузкой, ЧПЭС)

Классификация антиаритмических препаратов Vaughan-Williams

- Класс I - Блокаторы быстрых натриевых ионных каналов
 - IA – Блокаторы натриевых и калиевых ионных каналов
 - IB – Блокаторы натриевых каналов с быстрой ассоциацией/диссоциацией
 - IC – Блокаторы натриевых каналов с медленной ассоциацией/диссоциацией
- Класс II – Бета-адреноблокаторы
- Класс III – Блокаторы калиевых каналов (выходящих калиевых токов)
- Класс IV – Блокаторы медленных кальциевых каналов
- Класс V – Другие агенты

Vaughan Williams, EM (1970) Classification of antiarrhythmic drugs. In Symposium on Cardiac Arrhythmias (Eds. Sandoe E. Flensted- Jensen E. Olsen KH). Astra, Elsinore, Denmark (1970)

The Sicilian Gambit Approach to Antiarrhythmic Drug Actions

DRUG	CHANNELS			RECEPTORS				PUMPS	CLINICAL EFFECTS			ECG EFFECTS						
	Na Fast	Na Med.	Slow	Ca	K	I _f	α		β	M ₂	P	Na/K ATPase	LV FX	SINUS RATE	EXTRA CARDIAC	PR	QRS	J-T
Lidocaine	●											→	→	●				↓
Mexiletine	●											→	→	●				↓
Tocainide	●											→	→	●				↓
Moricizine	I											↓	→	●			↑	
Procainamide		A			●							↓	→	●		↑	↑	↑
Disopyramide		A			●					●		↓	→	●		↑↓	↑	↑
Quinidine		A			●		●			●		→	↑	●		↑↓	↑	↑
Propafenone			A					●				↓	↓	●		↑	↑	
Flecainide			A		●							↓	→	●		↑	↑	
Encainide			A									↓	→	●		↑	↑	
Bepiridil	●			●	●							?	↓	●				↑
Verapamil	●			●			●					↓	↓	●		↑		
Diltiazem				●								↓	↓	●		↑		
Bretylium					●		●	●				→	↓	●				↑
Sotalol					●			●				↓	↓	●		↑		↑
Amiodarone	●			●	●		●	●				→	↓	●		↑		↑
Alinidine					●	●						?	↓	●				
Nadolol								●				↓	↓	●		↑		
Propranolol	●							●				↓	↓	●		↑		
Atropine									●			→	↑	●		↓		
Adenosine										●		?	↓	●		↑		
Digoxin									●		●	↑	↓	●		↑		↓

● Low

● Moderate

● High

● = Agonist

● = Agonist/Antag.

A = Activated state blocker

I = Inactivated state blocker

LV FX = Left Ventricular Function

Low Moderate High = Agonist = Agonist/Antag.

A = Activated state blocker

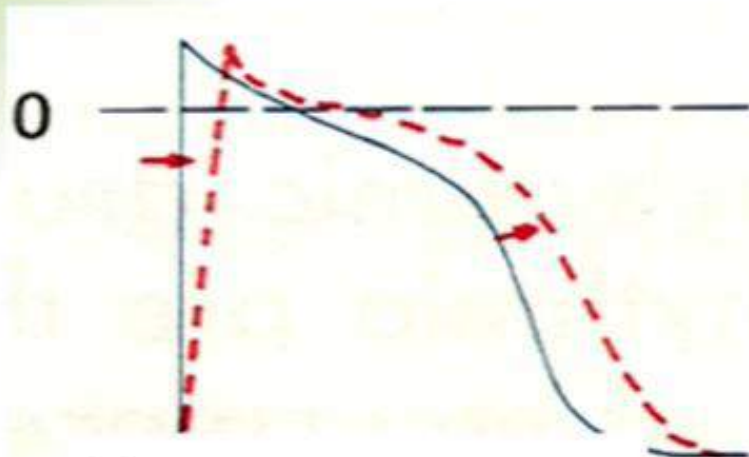
I = Inactivated state blocker

LV FX = Left Ventricular Function

Source: The Sicilian Gambit. A new Approach to the Classification of Antiarrhythmic Drugs Based on Their Actions on Arrhythmogenic Mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Circulation 1991; 84: 1831-1851

Классификация основана на:

- ✓ Электрофизиологических механизмах аритмий
- ✓ Критических компонентах аритмий
- ✓ Уязвимых параметрах аритмий
- ✓ Молекулярных мишенях (ионных каналах, рецепторах, нейротрансмиттерах)



IA класс

- Хинидин
- Прокаинамид

- Мембраностабилизирующее действие
- Блокада Na^+ -каналов (умеренно быстрая кинетика связывания)
- Блокада K^+ -каналов

ЭКГ: $\uparrow \text{QRS}$, $\text{QT} \uparrow$

- Замедление проведения в тканях с быстрым ответом
- Удлинение рефрактерных периодов (ЭРП) (особенно в поврежденных тканях)
- Замедление 4 фазы ПД
- Повышение порога деполяризации
- Слабый отрицательный инотропный эффект

IA класс

Прокаинамид – новокаинамид (ампулы по 5 мл)
500-1000 мг в-в медленно для купирования
фибрилляции предсердий, тахикардий при
Синдроме ВПУ, устойчивой мономорфной ЖТ

- Контроль уровня артериального давления (ваголитическое и вазодилатирующее действие) – необходимо медленное введение , после введения возможна тахикардия
- Предварительно возможно назначение короткодействующих бета-адреноблокаторов для замедления проведения через АВ соединение в связи с непрямым М-холиблотирующим действием

ЭКГ: QRS↑ QT ↑

IA класс

Прокаинамид – новокаинамид (ампулы по 5 мл)
500-1000 мг в-в медленно для купирования
фибрилляции предсердий, тахикардий при
Синдроме ВПУ, устойчивой мономорфной ЖТ

- Ко
вазс
введ

- Пр
адр
с не

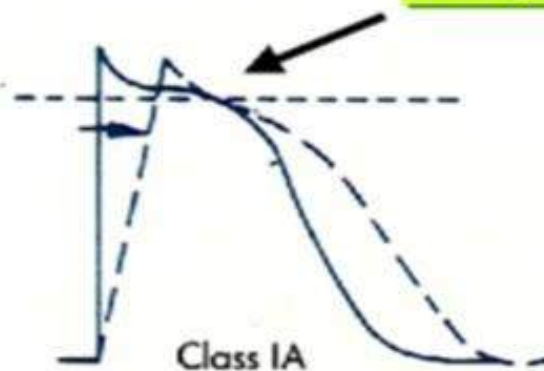
Трепетание предсердий
с частотой 256 в мин.
АВ-проведение 6:1

Уменьшение частоты
сокращений предсердий

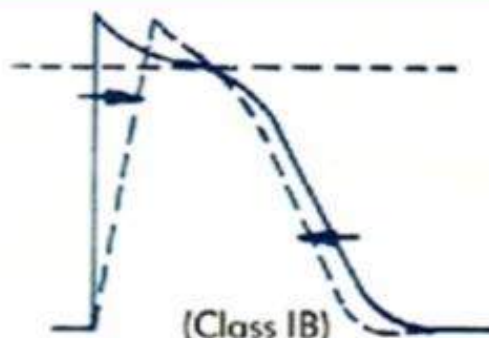


Трепетание
предсердий
с частотой 236 в мин.
АВ-проведение 1:1

И



Class IA

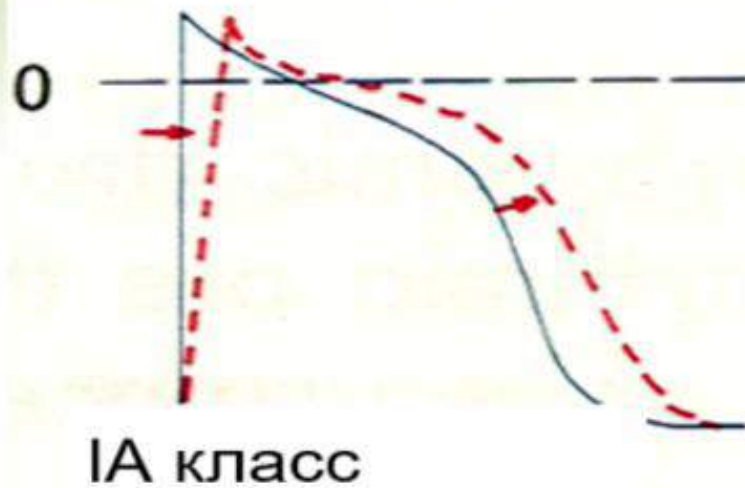


(Class IB)



Class IC

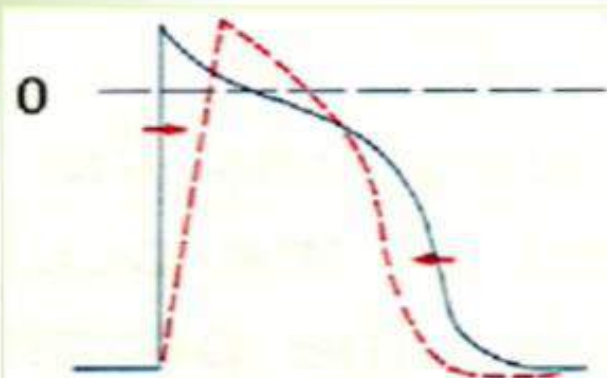
Прокаинамид



ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- ❖ СА блокада
- ❖ АВ блокада
- ❖ тахикардия типа пируэт
- ❖ гипотония
- ❖ неврологическая симптоматика
- ❖ волчаночно-подобный синдром
- ❖ гиперчувствительность в виде лихорадки

ЭКГ: $\uparrow$ QRS, QT $\uparrow$



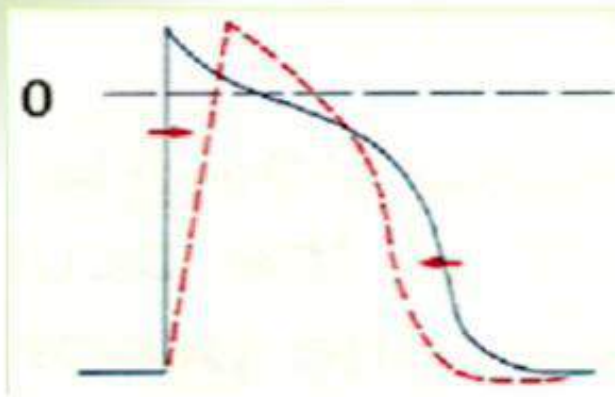
IВ класс

- Лидокаин
- Мексилетин

- Мембраностабилизирующее действие
- Блокада Na^+ -каналов (быстрая кинетика связывания)
- Ускорение выходящего тока K^+

ЭКГ: без существенных изменений

- Замедление проведения в системе Гиса-Пуркинье
- Укорочение фазы реполяризации
- Замедление 4 фазы ПД
- Повышение порога деполяризации
- Слабый отрицательный инотропный эффект



IV класс

• Лидокаин

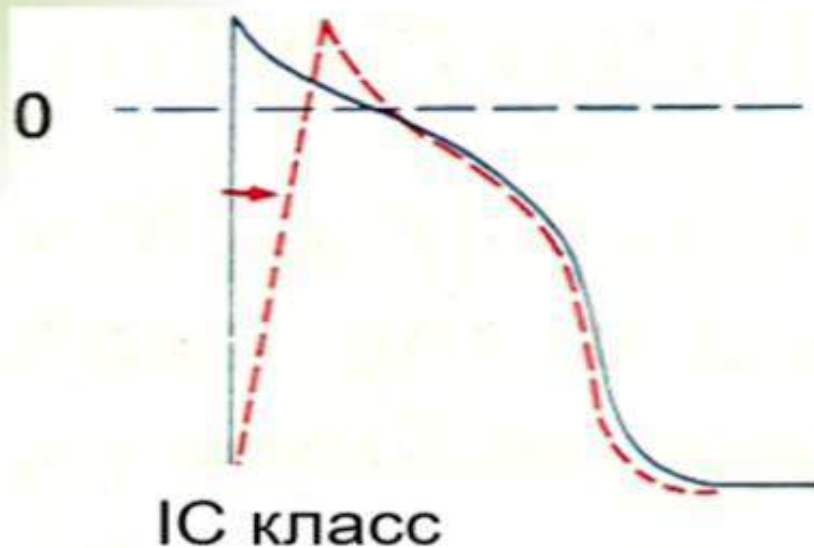
ЭКГ: без существенных изменений

- Показания – желудочковая тахикардия
- Введение струйно – 1-2 мг/кг за 2-3 минуты, макс 300 мг за час, капельно – 1-4 мг/мин
- Период полувыведения почками 100 мин

• Мексилетин

ЭКГ: без существенных изменений

- Показания – желудочковая тахикардия
- Внутрь 200-300 мг каждые 8 часов
- Период полувыведения почками 100 мин
- Период полувыведения почками 10 часов



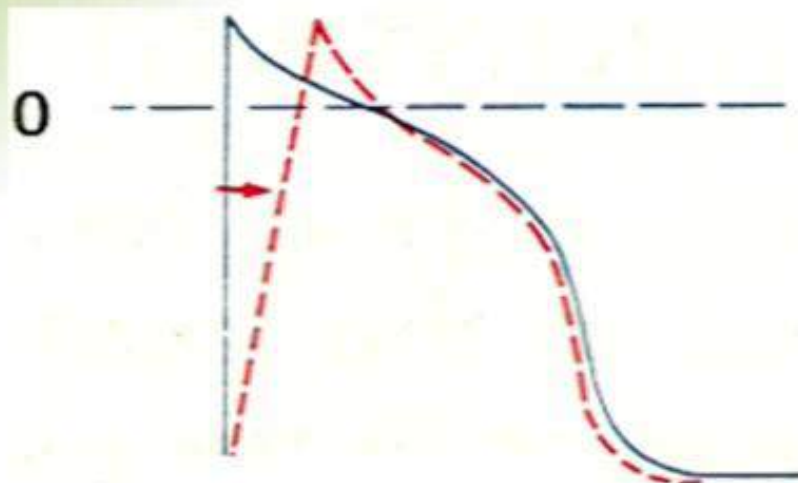
ЭКГ: ↑PR, QRS
 ↑QT
 → JT

- Пропафенон
- Этацизин
- Аллапинин
- **Флекаинид**

Блокада Na^+ -каналов
 (медленная кинетика)

Блокада Ca^{++} -каналов

- Замедление проведения в тканях с быстрым ответом
- Отсутствие влияния на рефрактерные периоды
- Замедление 4 фазы ПД, снижение порогового потенциала
- Замедление проведения в тканях с медленным ответом



IC класс

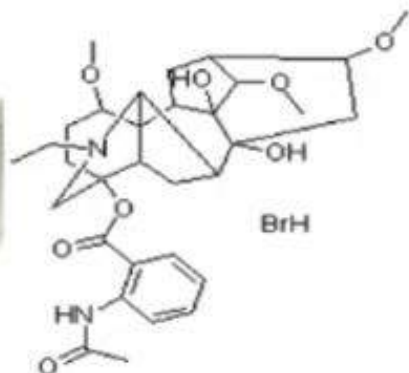
- Пропафенон
- Этацизин
- Аллапинин
- **Флекаинид**

Блокада Na^+ -каналов
(медленная кинетика)

Блокада Ca^{++} -каналов

ЭКГ: $\uparrow \text{PR}$, QRS
 $\uparrow \text{QT}$
 $\rightarrow \text{JT}$

препарат	пик конц-ции при пероральном приеме	период полувыведения	путь элиминации
пропафенон	3ч	5-6 ч (17ч)	ЖКТ
этацизин	2-3ч	5ч	Почки, ЖКТ
аллапинин	4-5ч	8ч	Почки



Аллапинин

Отечественный ААП IC класса

- производное лаппаконитина – дитерпеноидного алкалоида

стандартная доза в таблетке – 25 мг

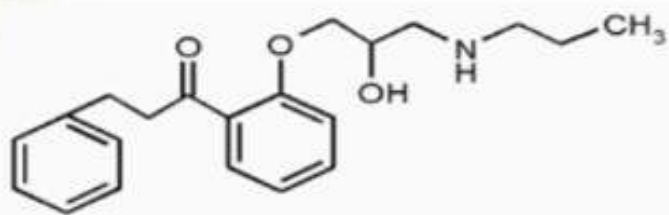
- механизм действия – блокада быстрого входящего натриевого тока через мембрану кардиомиоцита
- вызывает учащение ЧСС
- возможность гипертензивных реакций
- влияет на ЦНС - обладает седативным и анальгезирующим действием, оказывает слабый серотонино-негативный и ГАМК-позитивный эффекты, не влияя на М и Н-холино и опиоидные рецепторы; допамин-позитивное и противозепилептическое действие
- митропное спазмолитическое действие
- местно-анестезирующее действие
- некардиальные побочные эффекты – диплопия, головокружение



Аконит северный

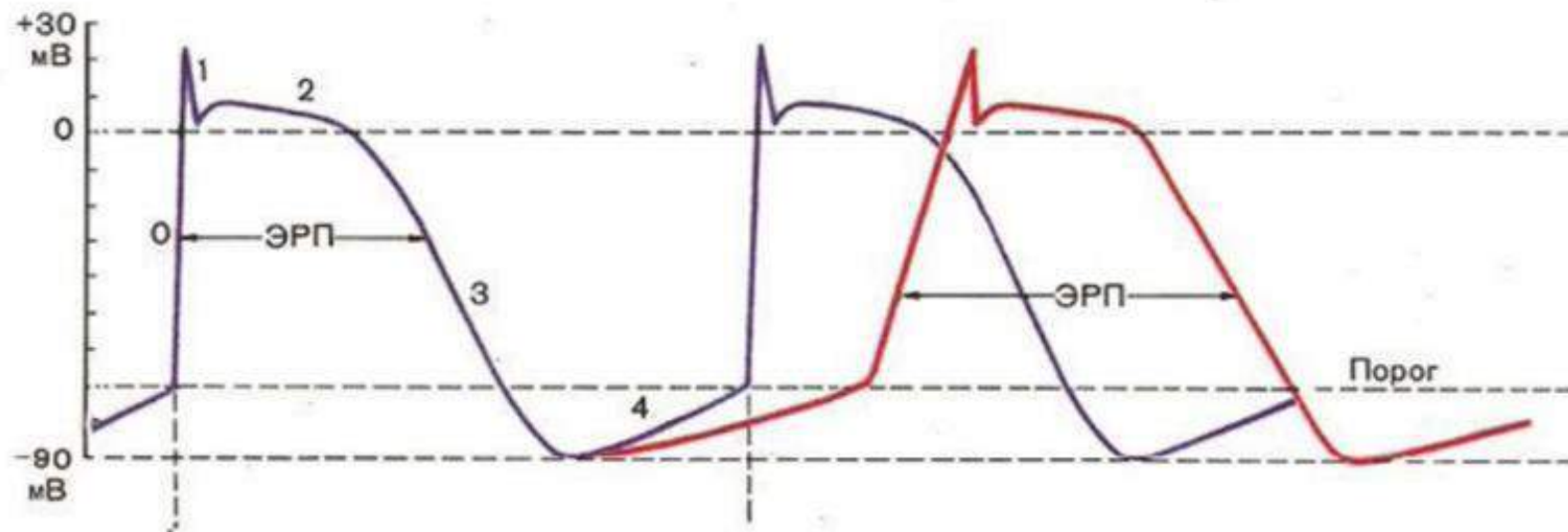


Пропафенон – ААП I C класса



- местноанестезирующее
- прямое мембраностабилизирующее действие на миокардиоциты
- м-холиноблокирующий эффект
- слабый бета-адреноблокирующий эффект
- блокирует натриевые каналы
- побочные эффекты со стороны ЖКТ

Электрофизиологические эффекты пропафенона



- ✓ пропафенон резко угнетают фазу 0 ПД, но почти не влияет на периоды реполяризации и ПД, так как не влияет на трансмембранные K^+ -токи
- ✓ снижает амплитуду ПД в волокнах Пуркинье и сократительных волокнах желудочков
- ✓ угнетает автоматизм, замедляет проведение по волокнам Пуркинье
- ✓ удлиняет время проведения по СА узлу и предсердиям
- ✓ не влияет или незначительно увеличивает КВВФСУ
- ✓ увеличивает ЭРП клеток АВ-узла, угнетает проведение по ДПП

Татарский Б.А

Сравнение экстракардиальных побочных эффектов аллапинина и пропафенона

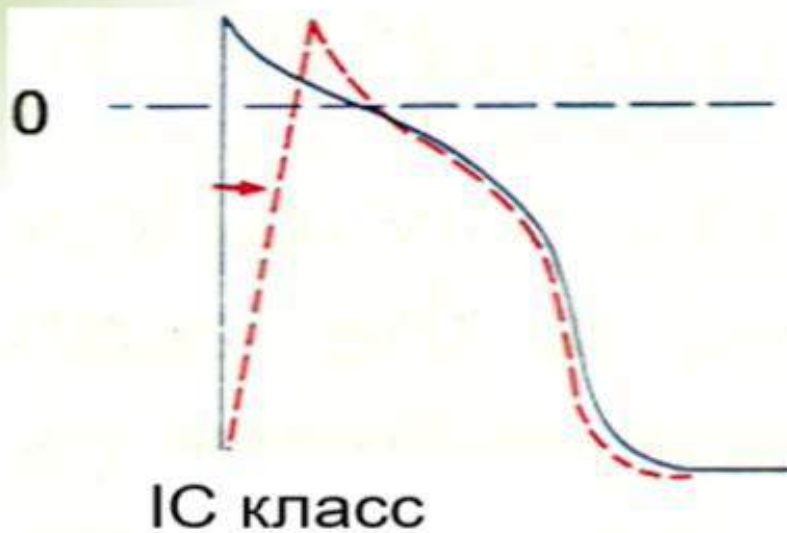
АЛЛАПИНИН

Неблагоприятная реакция	% пациентов
Нарушения аккомодации	47%
Головокружение	42%
Тошнота	14%
Головная боль	13%
Усталость	11%
Тремор	8%
Одышка	8%
диарея	6%
Сердцебиение	6%
Астения	6%
Сочетание (≤ 3 жалоб)	36%
Отсутствие	20%

ПРОПАФЕНОН

Неблагоприятная реакция	% пациентов
Желудочно-кишечные жалобы - тошнота/рвота - диспепсия - запор	15%
Неврологические расстройства - головокружение	9%
Металлический привкус	4%
- усталость	1%

Татарский Б.А., 2012



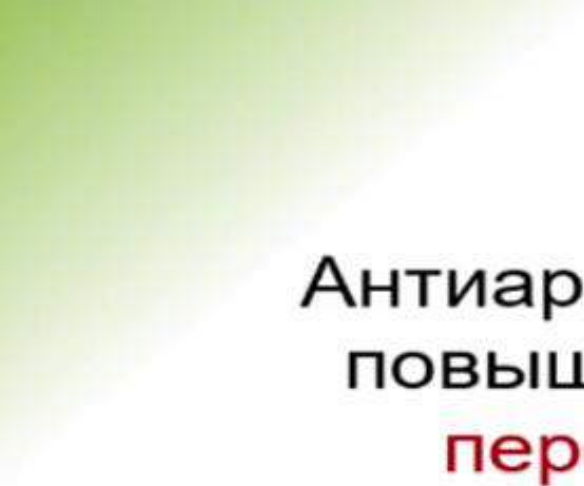
- Пропафенон
- Этацизин
- Аллапинин

Блокада Na^+ -каналов
(медленная кинетика)

Блокада Ca^{++} -каналов

ЭКГ: $\uparrow \text{PR}$, QRS
 $\uparrow \text{QT}$
 $\rightarrow \text{JT}$

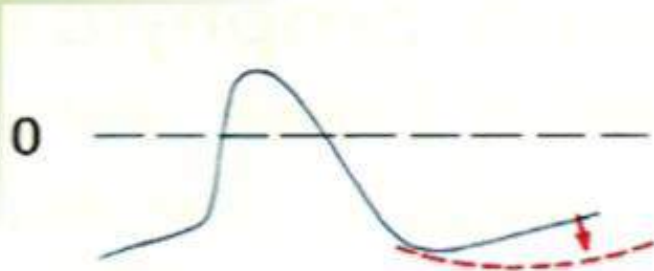
препарат	доза на прием	суточная доза
пропафенон	150 мг	450-900 мг
этацизин	50 мг	150-200 мг
аллапинин	25-50 мг	75-150 мг



Антиаритмические препараты I класса повышают риск смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction // N Engl J Med.- 1989.- Vol. 321.- P. 406-412.

The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction // N Engl J Med.- 1992.- Vol. 327. P. 227-233



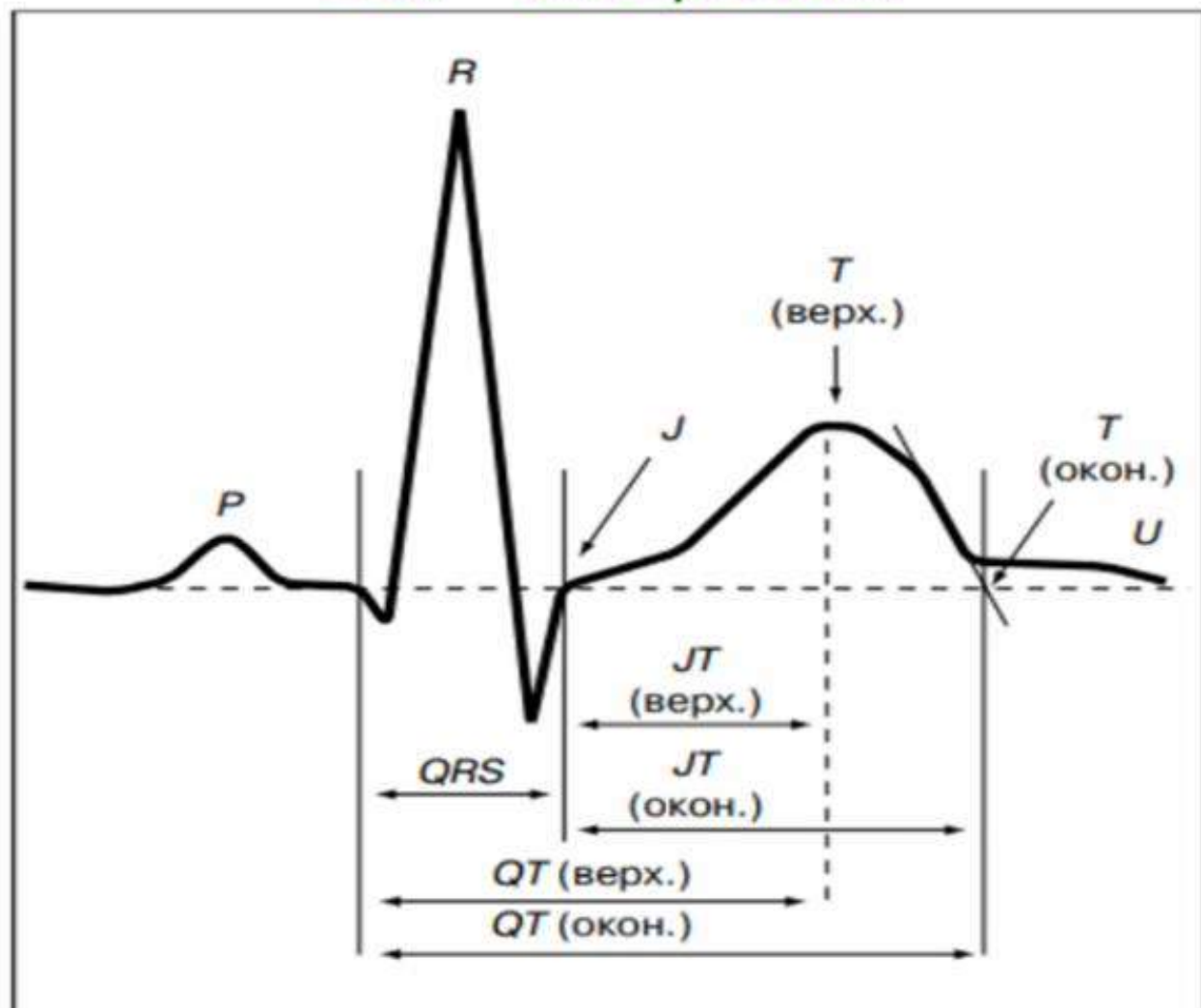
II класс
(β -адреноблокаторы)

ЭКГ: $\uparrow$ PP, PR
 $\rightarrow$ QRS
 $\rightarrow$ QT

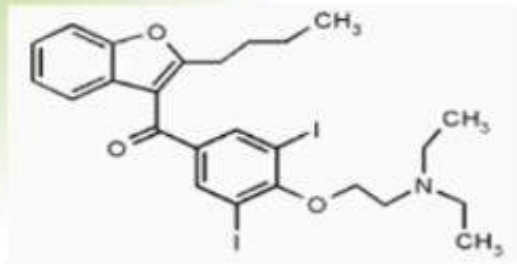
- Угнетение тока I_f
- Угнетение входящего тока Ca^{++}
- Ускорение выходящего тока K^+
(Пропранолол)

- Замедление спонтанной диастолической деполяризации
- Ускорение реполяризации
- Замедление деполяризации в тканях с быстрым ответом (в высоких концентрациях)
- Замедление деполяризации и возрастание рефрактерных периодов в тканях с медленным ответом
- Увеличение ЭРП АВ соединения

Принципы измерения ЭКГ - интервалов



Антиаритмический препарат III класса – амиодарон 200 мг



- неселективный блокатор калиевых каналов
- альфа-адреноблокатор
- неселективный бета-адреноблокатор
- блокатор натриевых каналов
- блокатор кальциевых каналов
- содержит йод (75 мг в 200 мг) – подавляет превращение T4 в T3
- фотосенсебилизация , откладывается в роговице
- тропность к легочной ткани
- начало действия от 3 дней до 2 месяцев приема (определяется в плазме – до 9 месяцев после отмены !!!)



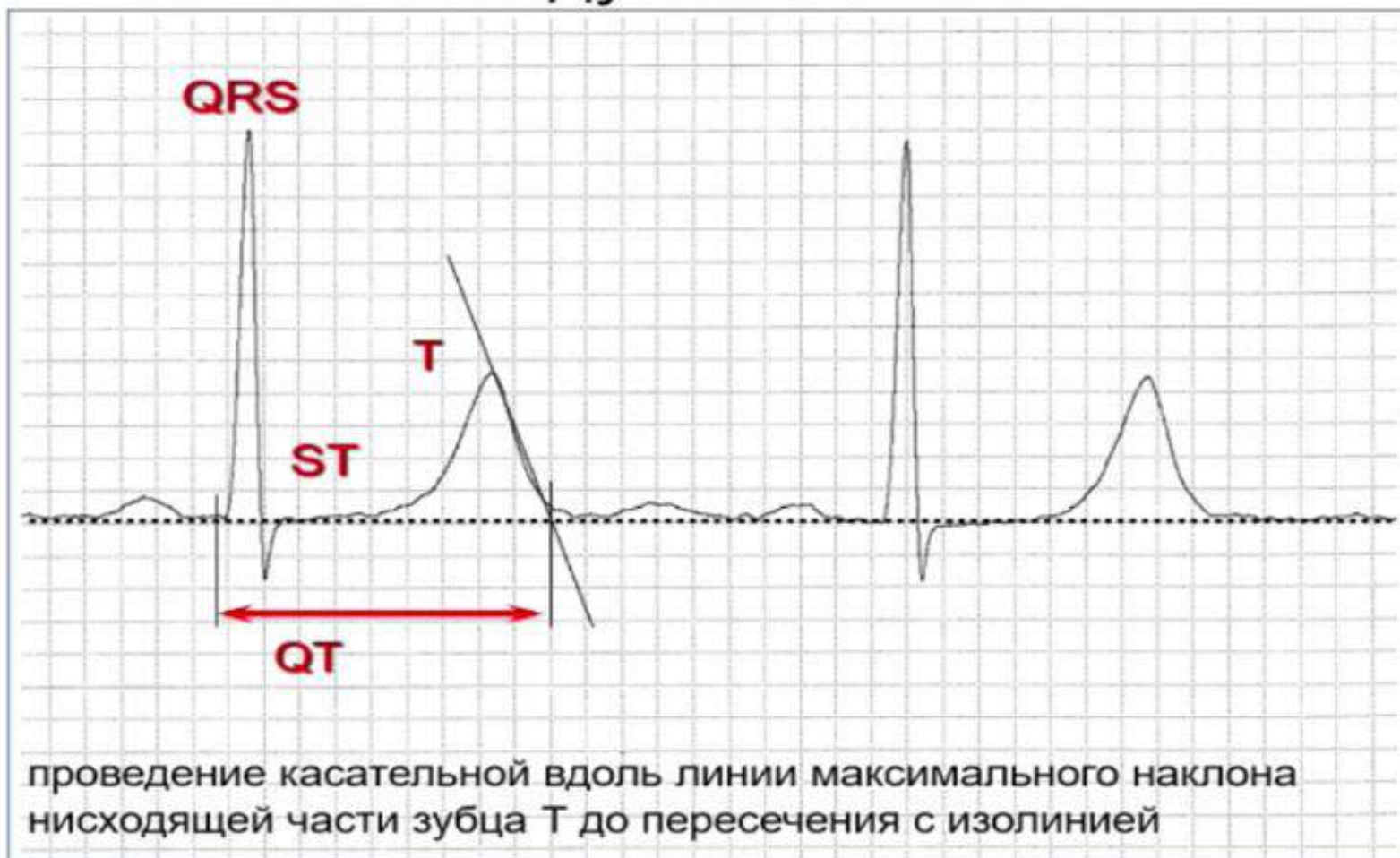
Антиаритмический препарат III класса – амиодарон 200 мг

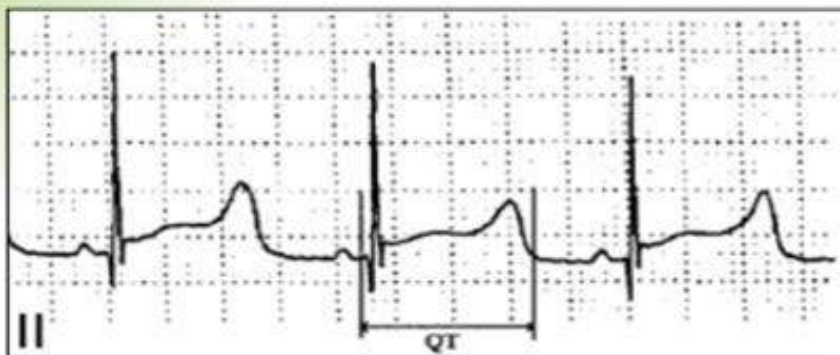
Перед началом терапии необходимо: провести рентгенологическое исследование легких, оценить функцию щитовидной железы (концентрация гормонов), печени (активность трансаминаз) и концентрацию электролитов плазмы.

В период лечения периодически проводят анализ ЭКГ (ширина комплекса QRS и длительность интервала Q-T), трансаминаз (при повышении в 3 раза или удвоении в случае исходно повышенной их активности дозу уменьшают, вплоть до полного прекращения терапии).

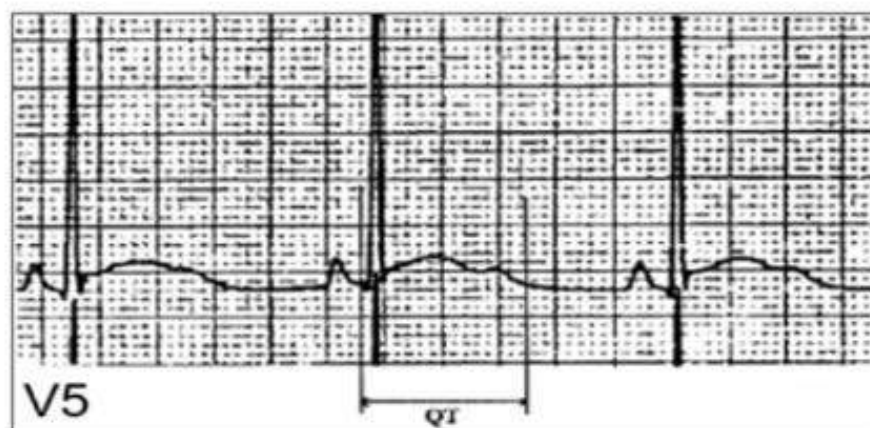
Рекомендуется : ежегодное рентгенологическое исследование легких, 1 раз в полгода - исследование функции внешнего дыхания, содержание Т3 и Т4. При отсутствии клинических признаков дисфункции щитовидной железы лечение прекращать не следует. Для профилактики развития фотосенсибилизации рекомендуется избегать пребывания на солнце или пользоваться специальными солнцезащитными кремами. Необходимо периодическое наблюдение окулиста (выявление значительных отложений в роговице либо развитие нарушений зрения требует отмены амиодарона).

Измерение интервала QT по методу Лепешкина



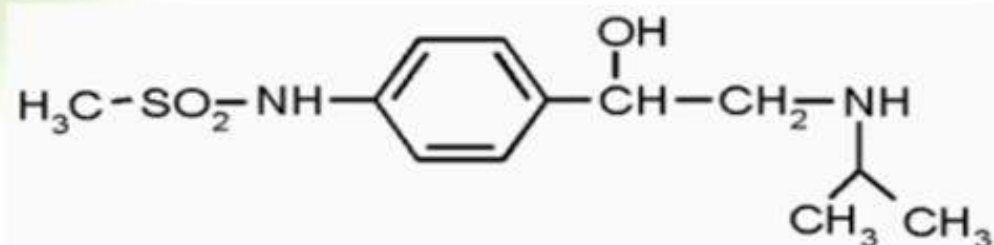


Примеры измерения интервала QT



$V = 50 \text{ mm/s}$, $A = 0.5 \text{ mV/cm}$

Соталол 80/160 мг



доза 120-320 мг в сутки

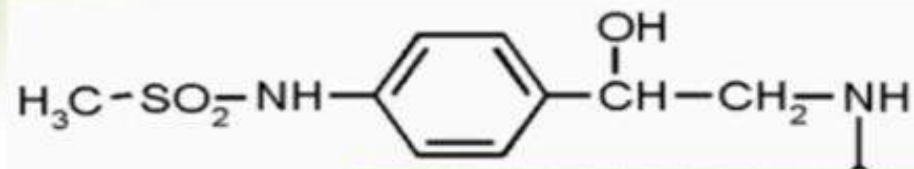
антиангинальное, антиаритмическое средство

- неселективно блокирует бета-адренорецепторы и калиевые каналы (в высоких дозах),
- не имеет внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности
- высокий проаритмогенный эффект в дозе 320 мг в сутки



Соталол 80/160 мг

доза 120-320 мг в сутки



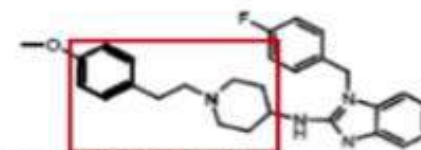
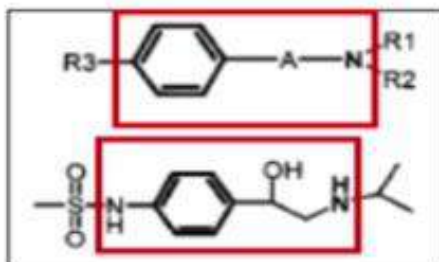
- антиангин
- неселективные
- каналы (в в
- не имеет
- мембранос
- ВЫСОКИЙ
- 320 мг в сут



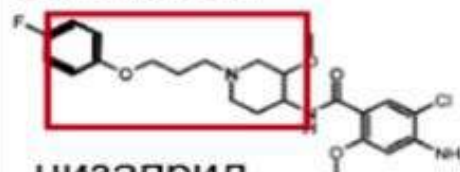
«ФАРМАКОФОРА»

соталол

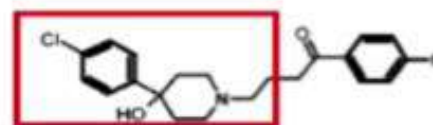
D- соталол



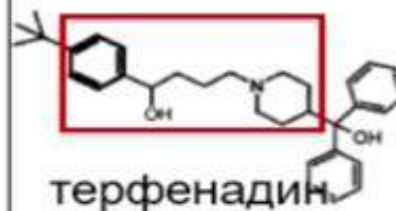
астемизол



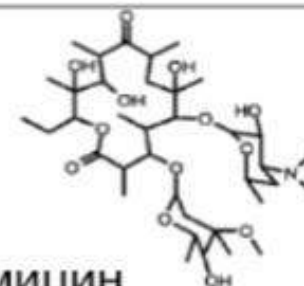
цизаприд



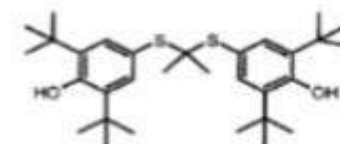
галоперидол



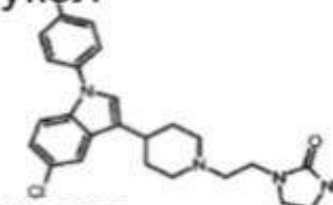
терфенадин



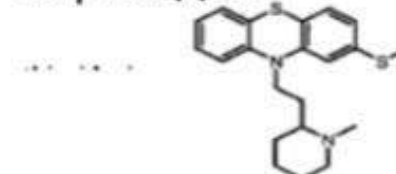
эритромицин



пробукол



сертиндол



тиоридазин

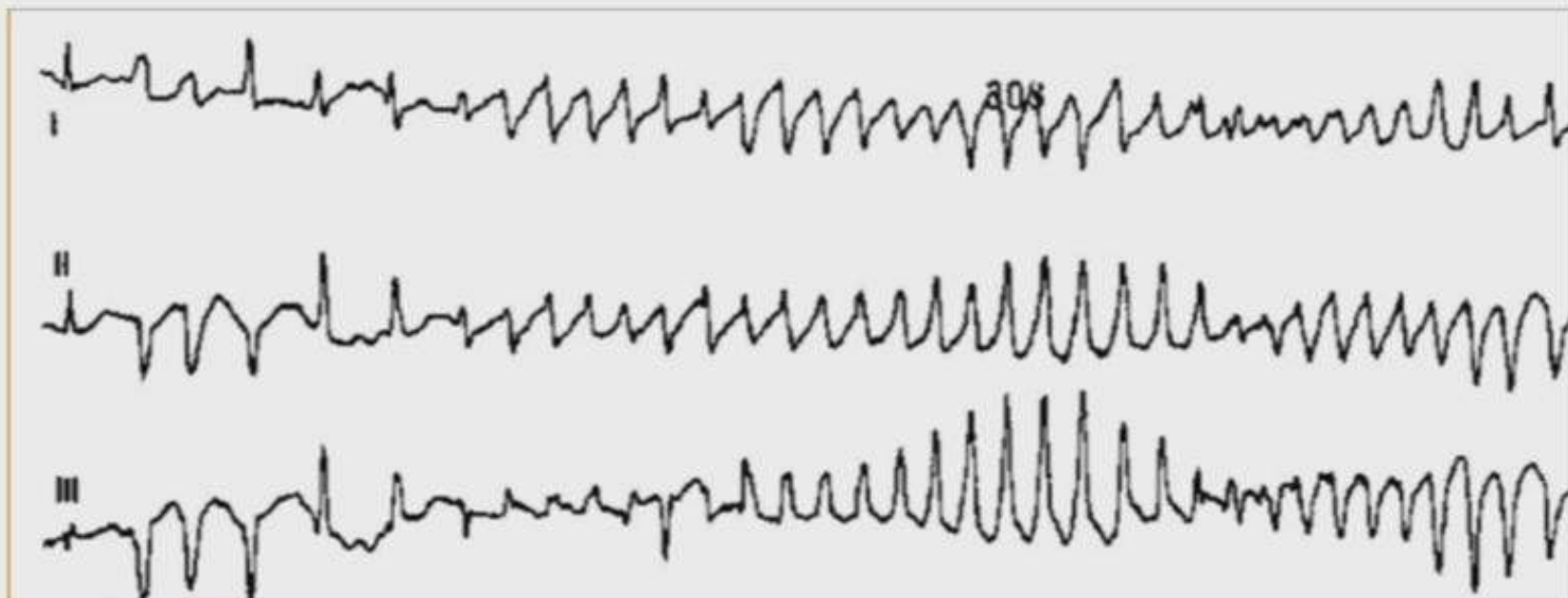
Препараты, удлиняющие интервал QT

ГРУППА	ПРЕПАРАТЫ
Антигистаминные	астемизол, терфенадин
Антибиотики	klarитромицин, хлороквин, эритромицин, грепафлоксацин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, триметаприм-сульфаметоксазол
Противовирусные	амантадин
Противоонкологические	тамоксифен
Противоэпилептические	пробукол
Противопаркинсонические	будипин
Блокаторы кальциевых каналов	бепридил
Диуретики	индапамид, фуросемид
Гастроинтестинальные	цизаприд
Гормоны	вазопрессин, флудрокортизон
Инотропные препараты	милринон, амринон
Фосфорорганические соединения	
Литий, Ртуть	
Гормональные препараты	Окситоцин L-тироксин

Препараты, удлиняющие интервал QT

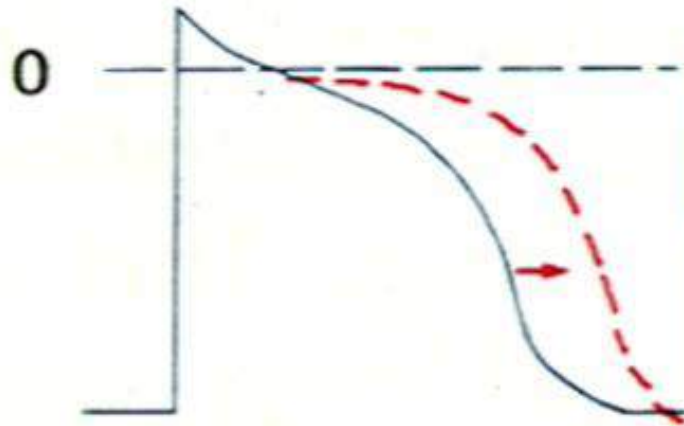
Антидепрессанты	анафранил, азафен, амитриптилин, эмоксипин, кломипрамин, имипрамин, нортриптилин, протриптилин, мелипрамин
Антипсихотические	аминазин, галоперидол, доксепин, зимелдин, зелдокс (зипразидон), кветиапин, перфеназин, рисперидон, сертиндол, сердолект (сертиндол), сонапакс (тиоридазин), хлорпромазин

! QTc = 500 мс → риск развития
torsades de pointes
↑ на 34 %



Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS et al. The long QT syndrome:
Prospective longitudinal study of 328 families. Circulation 84:1136-1144, 1991.

- Блокада выходящих токов K^+
(обратная частотная зависимость)

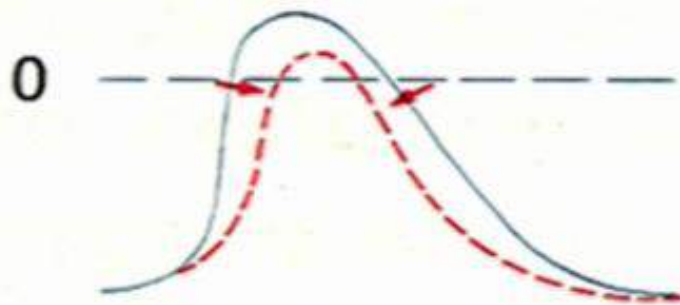


III класс

Амиодарон
Дронедарон
Соталол

препарат	пик конц-ции при пероральном приеме	период полувыведения	путь элиминации
кордарон	5-6ч Плато через 265 дней	2,5-10 дней быстрая фаза, 90 дней - медленная фаза	ЖКТ
соталол	2,5-4ч Плато после 5-6 доз	10-15ч	Почки

ЭКГ: $\uparrow$ PR, QT
 $\rightarrow$ QRS



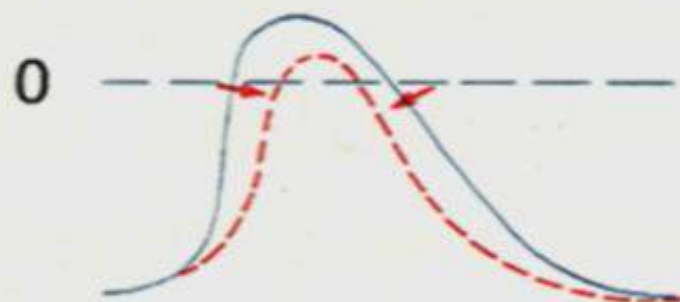
IV класс
антагонисты кальция

- Верапамил
- Дилтиазем

**Блокада входящего
медленного тока Ca^{++}**

ЭКГ: $\uparrow \text{PR}, \text{PP}$
 $\rightarrow \text{QRS}, \text{QT}$

- Замедление диастолической деполяризации
- Замедление деполяризации в тканях с медленным ответом
- Снижение макс. диастолического потенциала и амплитуды ПД в клетках СУ и АВУ
- Замедление деполяризации в тканях с быстрым ответом и пониженным диастолическим потенциалом



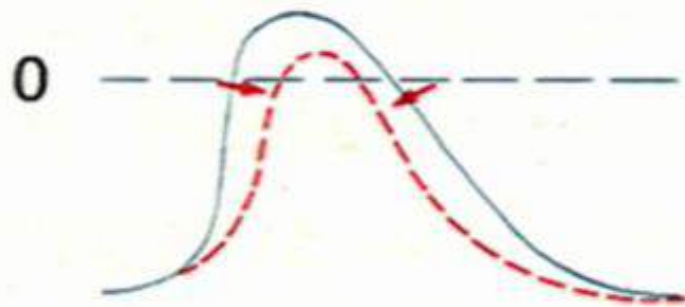
IV класс
антагонисты кальция

- Верапамил
- Дилтиазем

**Блокада входящего
медленного тока Ca^{++}**

ЭКГ: $\uparrow \text{PR}$, PP
 $\rightarrow \text{QRS}$, QT

- Показания: АВ узловая реципрокная тахикардия
- - верапамил чувствительная ЖТ (с морфологией БЛНПГ)
- Внутривенно - 5-10 г болюс за 2-3 минуты
- повтор – через 30 минут
- Верапамил - 120-480 мг в сутки



IV класс
антагонисты кальция

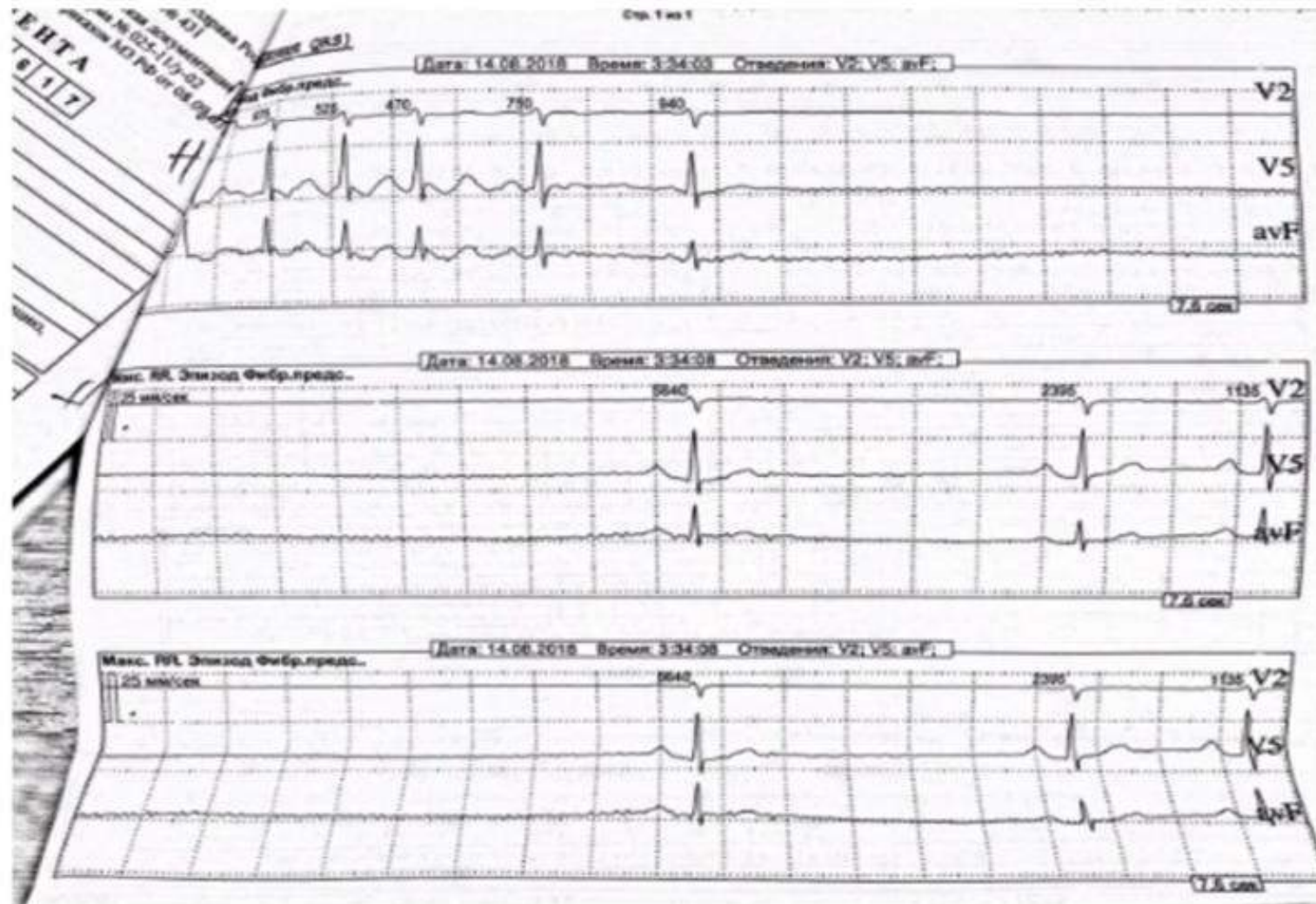
- Верапамил
- Дилтиазем

**Блокада входящего
медленного тока Ca^{++}**

ЭКГ: $\uparrow \text{PR}$, PP
 $\rightarrow \text{QRS}$, QT

- Побочные эффекты:
- Гипотензия, брадикардия, АВ блокады, прогрессирование НК;
- запоры, диспепсия, отеки лодыжек, повышение трансаминаз крови, гинекомастия, гиперплазия десен

Лекарственно – индуцированные нарушения проводимости сердца.



Стратегия принятия решения о назначении антиаритмических препаратов

- ААП назначаются только при СИМПТОМНЫХ аритмиях
- С целью подавления частых аритмий, вызывающих диссинхронию сокращения сердца
- С целью подавления аритмий, вызывающих частые разряды КВД

Стратегия принятия решения о назначении антиаритмических препаратов

- ААП назначаются только при СИМПТОМНЫХ аритмиях
- Катетерные/интервенционные методы лечения аритмий являются радикальным, высокоэффективным альтернативным приоритетным подходом в лечении некоторых распространенных аритмий
- Важность знаний критериев для направления на катетерное лечение