

Слайд-лекция №16

Противоаритмические средства



Разновидности аритмий 1.

- **Эктопические импульсы** возникают вне зоны их естественного образования - синусового узла. 3 и более импульсов (электрокардиографических комплекса), следующие друг за другом и исходящие из одного источника, называются эктопическим ритмом. Такие ритмы, протекающие с более высокой частотой, чем нормальный синусовый ритм, но не превышающей 100 импульсов в минуту (имп/мин), считаются ускоренными.
- **Экстрасистолы** - преждевременные электрические сокращения (импульсы) могут быть одиночными и парными, а их источник - расположенным в предсердиях, желудочках, атри-оventрикулярном (АВ) соединении. Экстрасистолия, исходящая из одного источника, называется монотопной, при этом электрокардиографические комплексы одинаковы. Политоп-ная экстрасистолия имеет различные источники и неодинаковые электрокардиографические комплексы.
- Редкие одиночные экстрасистолы могут протекать бессимп-томно или с маловыраженными симптомами. Они не оказывают влияния на здоровье, не угрожают жизни.
- **Асистолия** - отсутствие электрической активности сердца или его камер (предсердий, желудочков).
- **Брадикардия** - урежение ритма сердца менее 50-40 ударов в минуту

Разновидности аритмий 2.

- **Тахикардия** - ритм сердца (не менее 3 импульсов, исходящих из одного источника) с частотой, превышающей 100 уд/мин.
- **Синдром преждевременного возбуждения желудочков** характеризуется приступами тахикардии, которые иногда сопровождаются гипотензией или даже обморочными синкопальными состояниями. Обычно они не представляют опасности для жизни, но тяжесть клинических проявлений требует эффективного лечения.
- **Трепетание** - ритмичная электрическая импульсация предсердий или желудочков (желудочковая тахикардия) с частотой более 250 имп/мин. При трепетании предсердий на одном из отведений ЭКГ отсутствует изоэлектрическая линия между последовательными электрическими отклонениями предсердий, находящихся в состоянии трепетания. Выделяют 2 типа трепетания предсердий: 1-й, при котором частота менее 340 имп/мин, и 2-й - с частотой 340 и более имп/мин.

Разновидности аритмий 3.

- **Пароксизмальная желудочковая тахикардия** с четкими тяжелыми клиническими симптомами и крайне неблагоприятным прогнозом возникает на почве серьезных поражений миокарда и часто переходит в фибрилляцию желудочков, которая и становится непосредственным механизмом внезапной смерти.

- **Фибрилляция** - частая (более 300 имп/мин) неритмичная дезорганизованная электрическая активность предсердий или желудочков. При фибрилляции желудочков ЭКГ характеризуется волнами, различными по крутизне, амплитуде и длительности. Фибрилляцию предсердий называют также мерцательной аритмией.

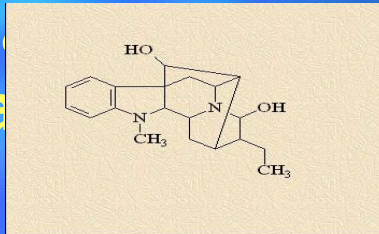
- **Блокада сердца** - замедление или прерывание проведения импульсов в любом отделе проводящей системы сердца. Блокада I степени - замедление прохождения импульсов, но без их прерывания, II степени - периодическое прерывание проведения, III степени - полное прерывание проведения электрических импульсов, в частности, от предсердия к желудочкам.

Общие принципы лечения аритмий

- В большинстве случаев аритмия является следствием основного заболевания (вторична) и, поэтому, лечение основного заболевания может способствовать лечению нарушения ритма.
- Большинство аритмий сопровождается психосоматическими расстройствами, которые требуют проведения психокоррекции.
- Определенного успеха в лечении аритмий позволяет добиться метаболическая терапия. Однако, препараты первого поколения (рибоксин, инозие, оротат калия) - крайне низко эффективны. Более предпочтительны современные препараты (неотон, эспалипон, триметазидин, солкосерил, актовегин).

Классификация E.Vaughan-Williams (1969):

- **1 класс - средства, действующие на натриевые каналы**



– **1A** - удлиняют реполяризацию



– **1B** - укорачивают реполяризацию



– **1C** - практически не влияют на реполяризацию

• хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин

• Лидокаин, тримекаин, мексилетин, токаирид

• Пропафенон (ритмонорм, пропанорм) флекаинид, энкаирид, этмозин, этацизин, аллапинин

Классификация E.Vaughan-Williams (1969):

2 класс - бета- адреноблокаторы

пропранолол (анапирин,
обзидан, индерал)
атенолол (тенормин)
метопролол (беталок)
надолол
ацебутолол (сектраль).
пиндолол (вискен)



Классификация E.Vaughan-Williams (1969):

**3 класс -
средства,
удлиняющие
реполяризаци
ю и**

- амиодарон (кордарон, ритмиодарон)
- соталол (соталекс)
- ибутилид (корвет)
- дофетилид (тикозин)
- сематилид
- азимилид
- бретилий



Классификация E.Vaughan-Williams (1969):

4 класс - верапамил (изоптин)
кальциевые дилтиазем
ые
блокаторы



Классификация Сицилианского гамбита (1994):

- Основная идея классификации - подбор препарата каждому конкретному больному индивидуально, с учетом всех особенностей того или иного лекарства.
- Классификация создавалась не для заучивания, ее применение упрощается с использованием компьютера.
- Состоит она из двух таблиц.
 - По первой, определив механизм развития аритмии, находим уязвимые параметры и группы препаратов, которые могут на них повлиять.
 - По второй таблице, выбирают конкретный препарат с учетом его клинических эффектов и действия на каналы, рецепторы, транспортные ферменты.
 - Подробно с подходом Сицилианского гамбита можно ознакомиться в журнале Кардиология № 6, 1996 стр. 19 - 27.

Препараты, не вошедшие в классификацию, но обладающие антиаритмическими свойствами.



- **холинолитики (атропин, препараты красавки)** - используют для увеличения ЧСС при брадикардиях, особенно велико их значение в лечении вегетативных дисфункций синусового узла.
- **сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин)** - традиционные средства урежения сердечного ритма.
- **аденозин (АТФ)** - препарат для купирования реципрокных тахиаритмий.
- **электролиты (растворы калия, магния, пероральные препараты калия и магния)** - препараты калия обладают урежающим действием. Действуя на патогенетические механизмы, электролиты способствуют нормализации ритма сердца.
- **дигидропиридиновые кальциевые блокаторы (нифедипин, нифедипин SR, амлодипин, фелодипин, лацидипин)** - успешно применяются для лечения брадикардии, поскольку приводят к умеренному увеличению ЧСС.
- **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, рамиприл, трандолаприл, квинаприл, лизиноприл)** - доказан положительный эффект при желудочковых нарушениях ритма.

Немедикаментозное лечение аритмий

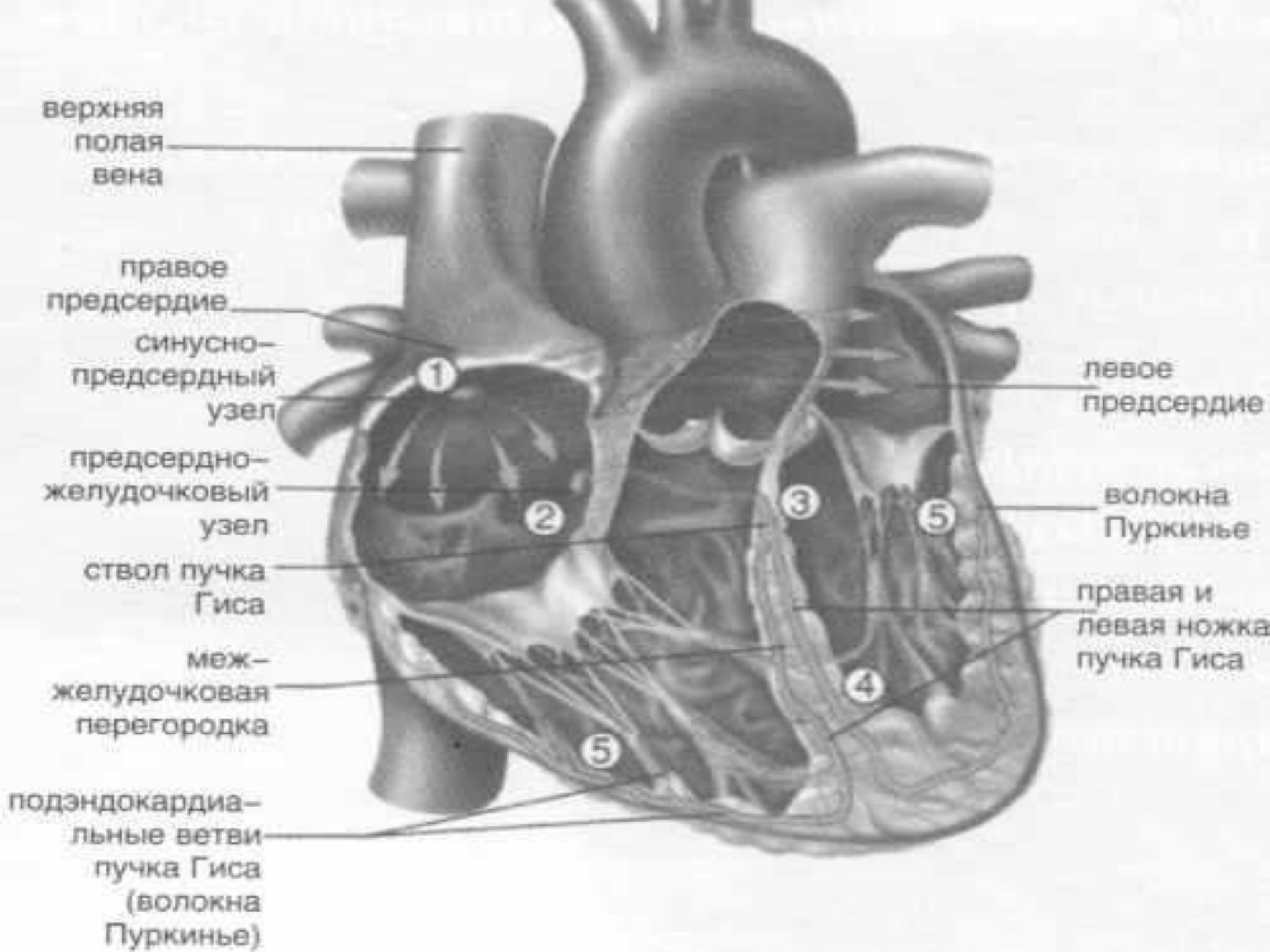
Дефибрилляция / кардиоверсия (наружная и внутрисердечная)

Электрокардиостимуляция (временная и постоянная; одно- (желудочковая или предсердная) и двухкамерная; частотно-адаптивная и нет; одно- и биполярная)

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (желудочкового или предсердного)

Радиочастотная абляция (интервенционное разрушение различных проводящих структур сердца: АВ-узла, ДПП, каналов АВ-узла, петли re-entry, очага тахикардии)

Хирургия на открытом сердце. Применение для лечения нарушений ритма операций на открытом сердце, оправдано только при наличии другой патологии, требующей подобного вмешательства (аневризма левого желудочка, критический порок клапанов сердца и т.п.).



верхняя полая вена

правое предсердие

синусно-предсердный узел (1)

предсердно-желудочковый узел (2)

ствол пучка Гиса (3)

межжелудочковая перегородка

подэндокардиальные ветви пучка Гиса (волокна Пуркинье) (5)

левое предсердие

волокна Пуркинье

правая и левая ножка пучка Гиса (4)

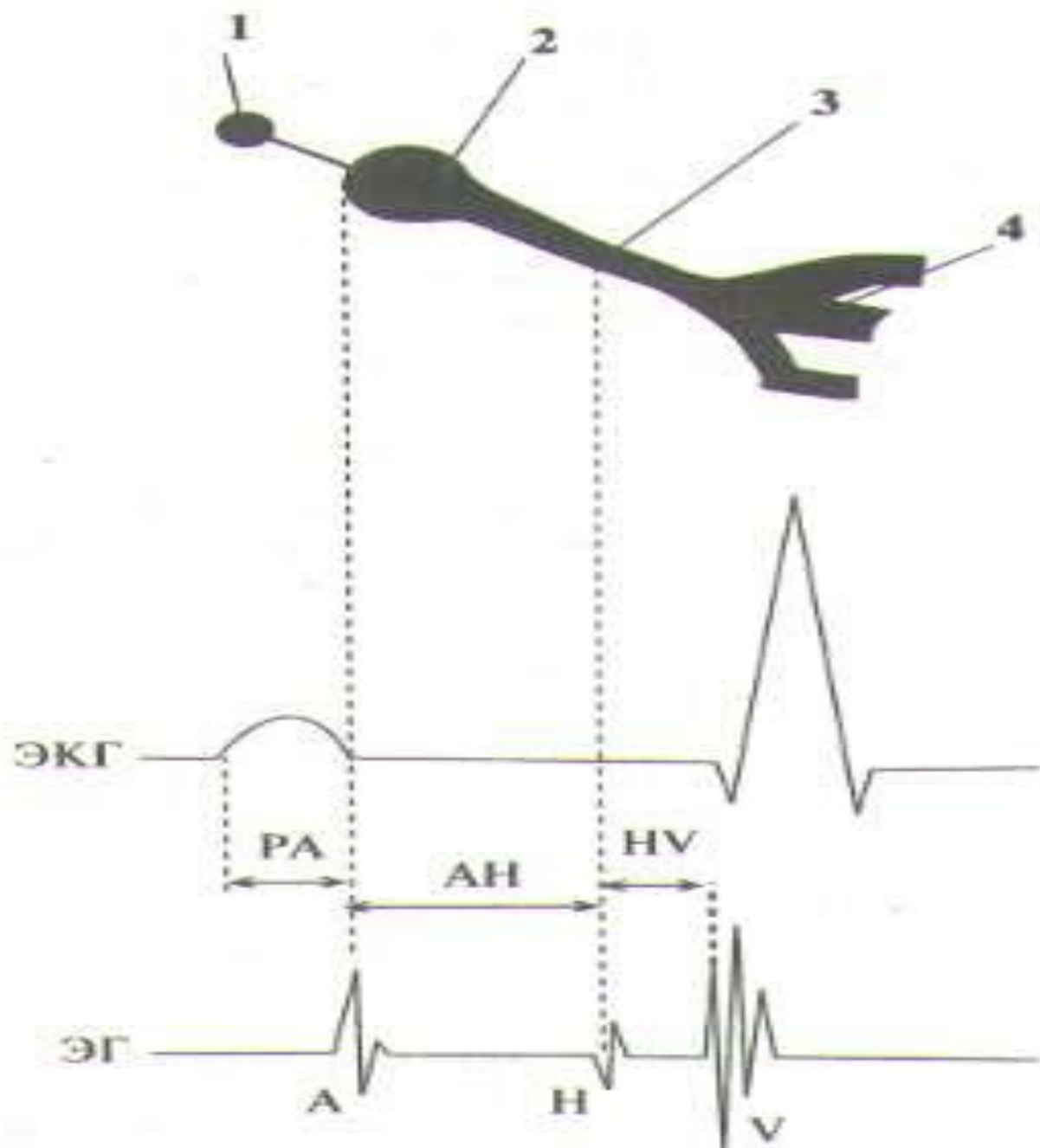
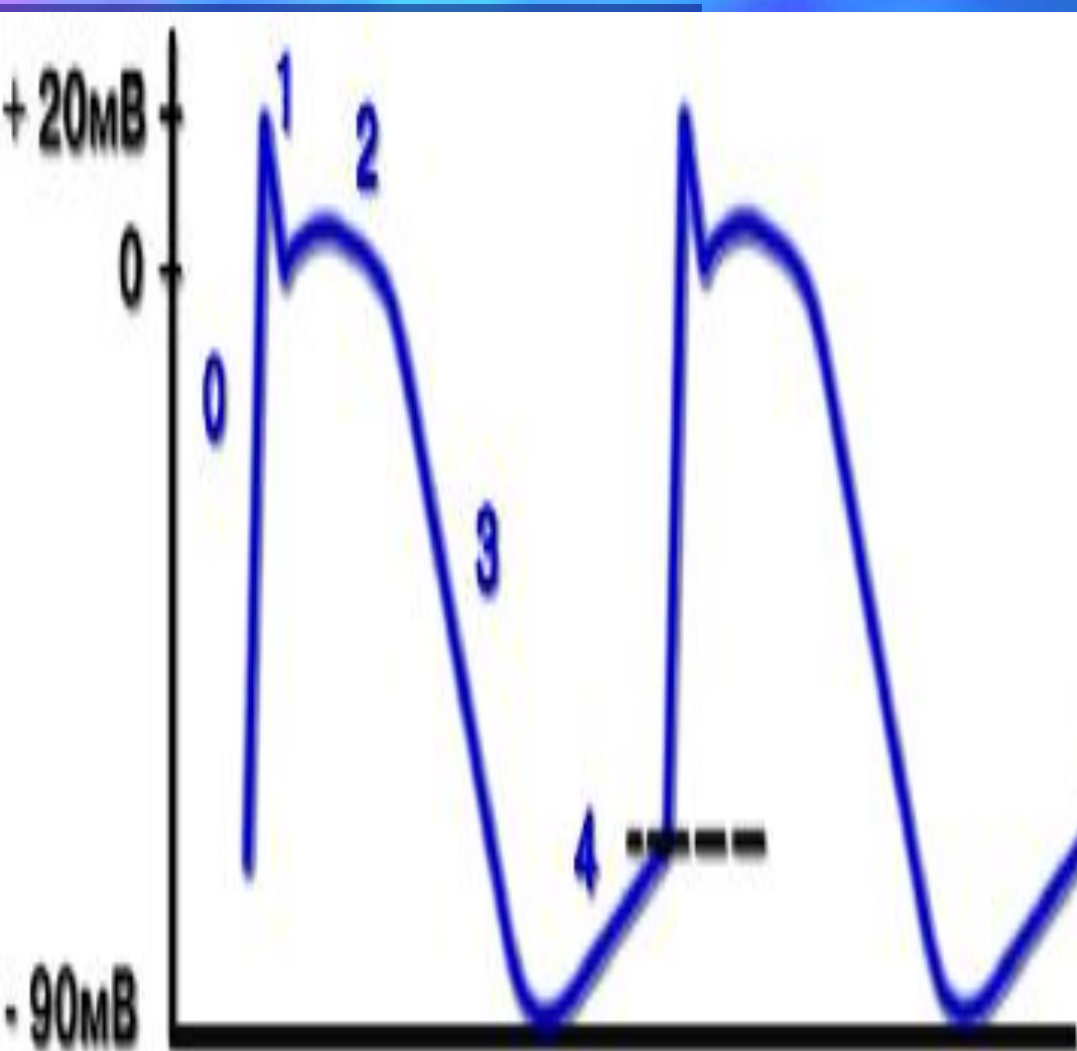


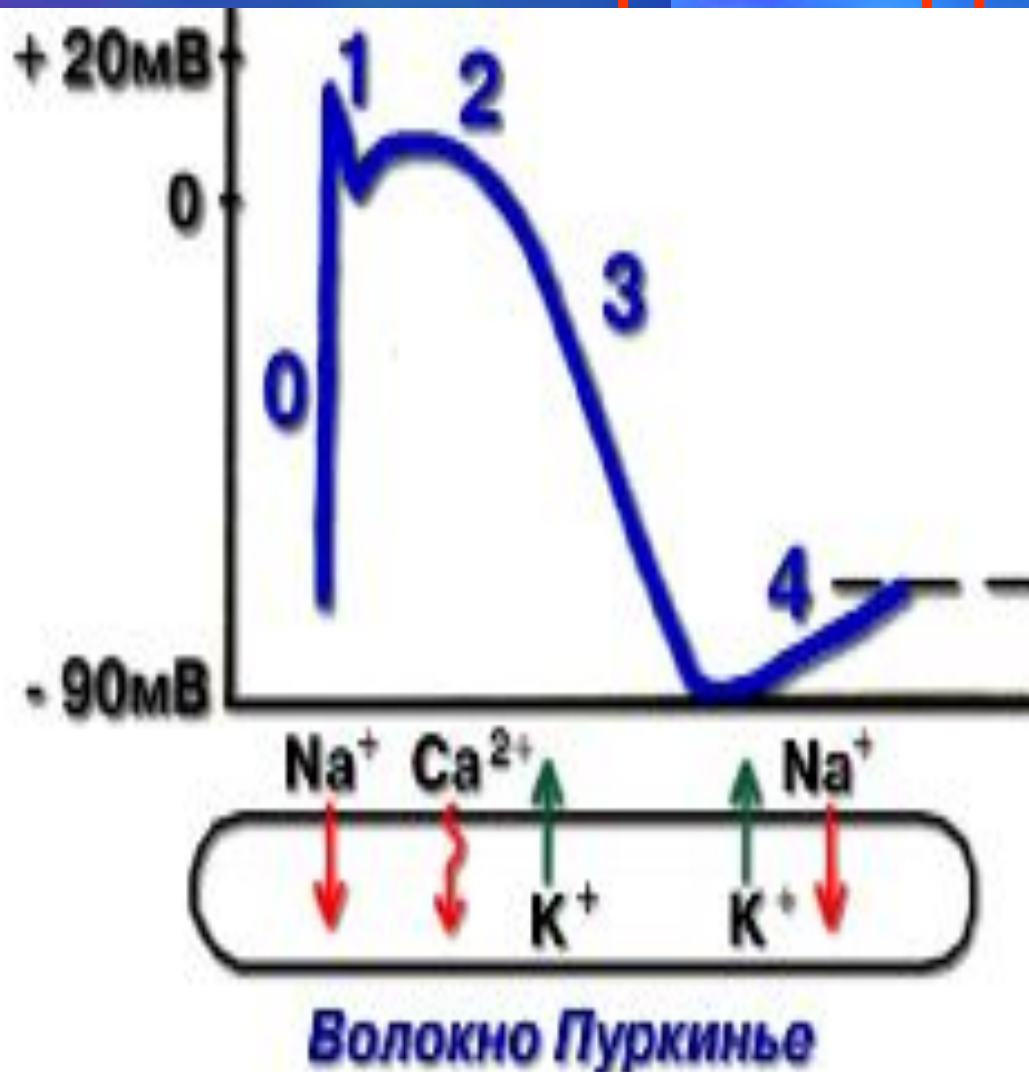
Рис. 22. Схема проводящей системы (вверху) и электрограмма (ЭГ) пучка Гиса (внизу)

Фазы потенциала действия



фаза 0 – быстрая
деполяризация
фаза 1 –
реполяризация
фаза 2 – фаза
"плато"
фаза 3 –
реполяризация
фаза 4 –
спонтанная
медленная
деполяризация
(диастолическая

Ионные токи в фазы потенциала действия



фаза 0 - быстрый
вход Na^+
фаза 1 - выход K^+
(или вход Cl^-)
фаза 2 -
медленный вход
 Ca^{2+}
фаза 3 - выход K^+
фаза 4 - выход K^+
и вход Na^+

Механизмы аритмогенеза (по D. Zipes, 1988)

I. Нарушение образования импульса

• А. Автоматизм

- 1. Нормальный автоматизм (синусовая тахикардия или брадикардия, не соответствующие клинической ситуации)
- 2. Нарушенный автоматизм (возможное учащение ритма желудочков после инфаркта миокарда)

• Б. Возбудимость

- 1. Ранняя реполяризация (приобретенное удлинение QT с желудочковыми аритмиями)
- 2. Поздняя реполяризация (некоторые гликозидные аритмии)

Механизмы аритмогенеза (по D. Zipes, 1988)

II. Нарушение проведения импульса

A. Блокада

1. Блокада в одном или обоих направлениях без возврата возбуждения (синоатриальная, предсердно-желудочковая, блокада ножек предсердно-желудочкового пучка, волокон Пуркинье)
2. Блокада в одном направлении с возвратом возбуждения (наджелудочковая тахикардия при синдроме Вольфа ? Паркинсона ? Уайта, желудочковая тахикардия и др.)

Механизмы аритмогенеза (по D. Zipes, 1988)

- III. Комбинированные нарушения
- А. Взаимодействие между очагами автоматизма (парасистолия)
- Б. Взаимодействие между очагами с измененными автоматизмом и проводимостью

Феномен повторного входа волны возбуждения (re-entry)

Re-entry возникает при 3 условиях:

- • существовании 2 анатомических или функциональных путей проведения импульсов, имеющих общую начальную и конечную точки;
- • наличии односторонней блокады пути проведения импульсов в одном из 2 участков;
- • замедлении скорости проведения импульсов по замкнутой цепи.

Re-entry

Известны типичные виды замкнутых цепей проведения в анатомических структурах.

- У больных с синдромом Вольфа - Паркинсона - Уайта (WPW) эта цепь состоит из предсердий, АВ соединения и пучка Гиса, желудочков и дополнительного пучка между желудочками и предсердиями.
- У пациентов с некоторыми видами желудочковых аритмий цепь re-entry включает в себя ножки пучка Гиса в области общего проксимального соединения и общее дистальное соединение в миокарде желудочков.
- При трепетании предсердий у ряда больных замкнутая цепь проведения импульсов создается круговыми миофибриллами вокруг отверстия трехстворчатого клапана.

Вариант "ведущего цикла" (характерный для мерцания предсердий):

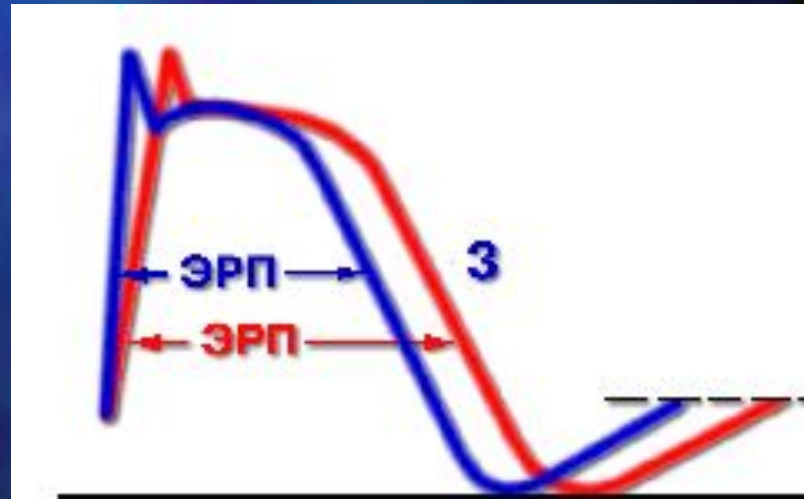
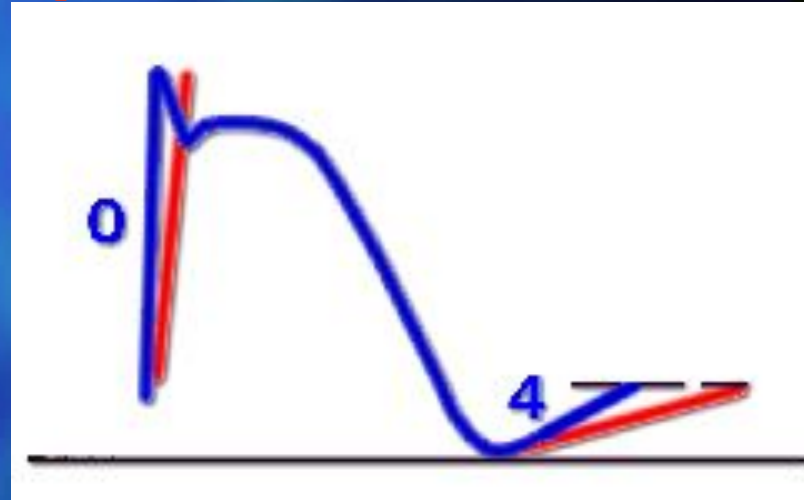
- Возбуждение циркулирует вокруг центрального участка, находящегося в состоянии рефрактерности из-за постоянного потока импульсов со всех сторон замкнутой цепи. Длина короткого пути "ведущего цикла" может составлять 6-8 мм, а замкнутая часть распространяет возбуждение в частично рефракторных тканях, что приводит к отсутствию возбудимого промежутка. Этот вид re-entry может изменять размеры, форму и локализацию.

Анизотропное re-entry

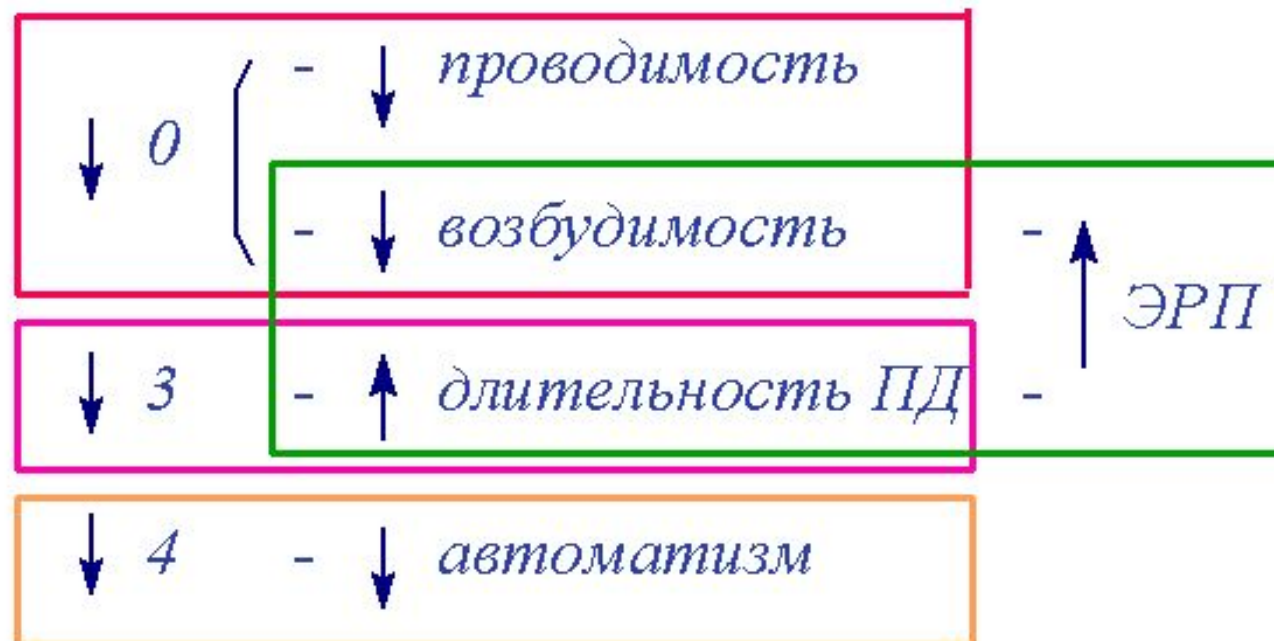
- Обусловлено анизотропией миокарда, где скорость распространения импульсов вдоль - около 0,5 м/с, а поперек - в 10 раз меньше.
- *Такой тип re-entry ответствен за возникновение желудочковых аритмий в подострой фазе инфаркта миокарда.*
- *Феномен re-entry лежит в основе большинства пароксизмальных тахикардий.*

Подгруппа Ia (хинидиноподобные средства)

- Хинидин блокирует натриевые каналы и замедляет деполяризацию (фаз - 0 и 4)
- В связи с замедлением фазы 0 хинидин снижает возбудимость и проводимость волокон Пуркинье
- В связи с замедлением фазы 4 хинидин снижает автоматизм волокон Пуркинье
- Хинидин блокирует калиевые каналы и замедляет реполяризацию.
- В связи с замедлением реполяризации увеличивается длительность потенциала действия волокон Пуркинье.
- В связи с увеличением длительности потенциала действия и снижением возбудимости хинидин увеличивает эффективный рефрактерный период.



Влияние хинидина на фазы потенциала действия и свойства волокон Пуркинье

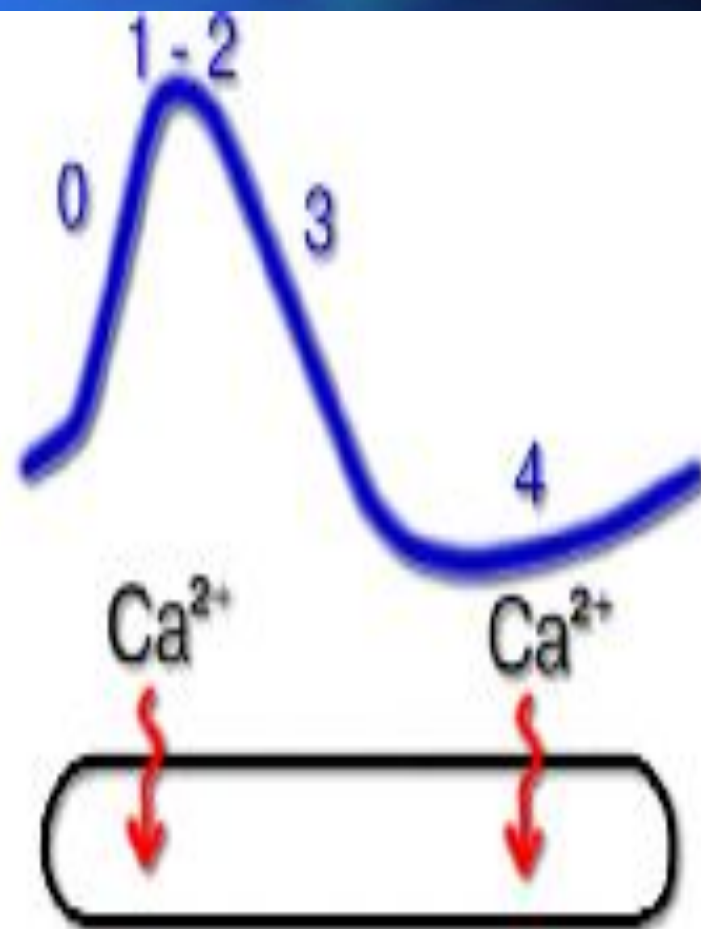


Примечание: ПД - потенциал действия

ЭРП - эффективный рефрактерный период

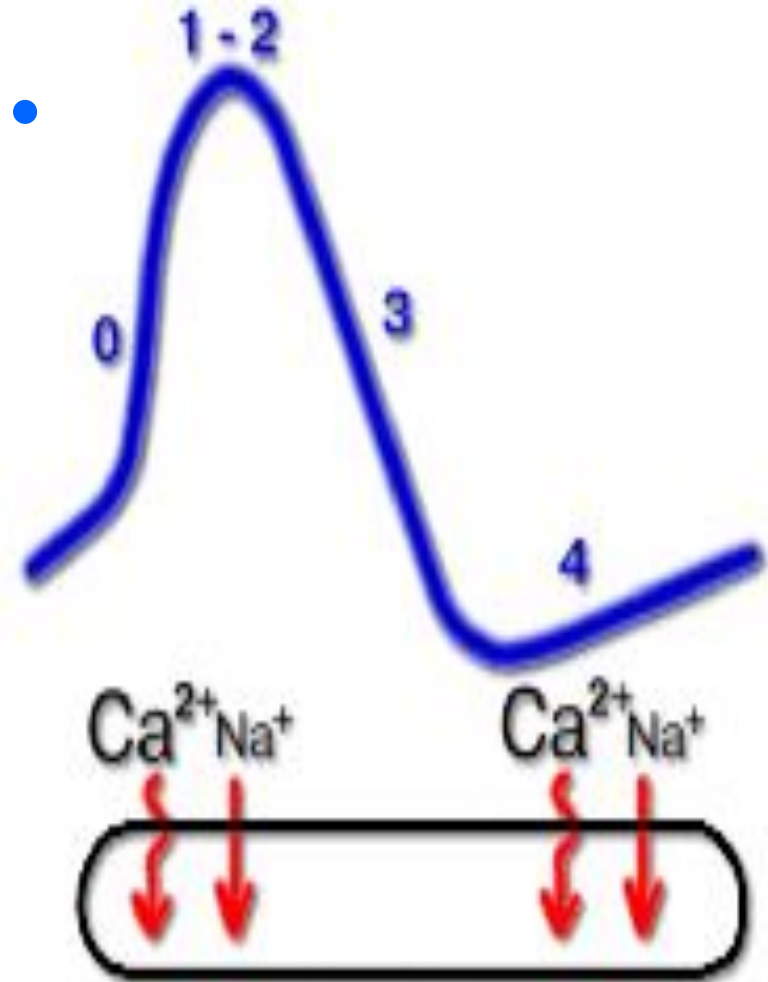
Влияние хинидана на синоатриальный узел

- На клетки синоатриального узла хинидин оказывает незначительное угнетающее действие
- Хинидин блокирует тормозное влияние блуждающего нерва и поэтому развивается тахикардия



Влияние хинидина на атриовентрикулярный узел

- На клетки атриовентрикулярного узла хинидин оказывает угнетающее действие
- Хинидин блокирует натриевые каналы и снижает атриовентрикулярную проводимость (замедление фазы 0)



Влияние хинидина на силу сокращений сердца и артериальное давление

- Хинидин ослабляет сокращения миокарда
- Хинидин расширяет периферические кровеносные сосуды
- Хинидин снижает артериальное давление
 - уменьшение сердечного выброса
 - снижение общего периферического сопротивления сосудов

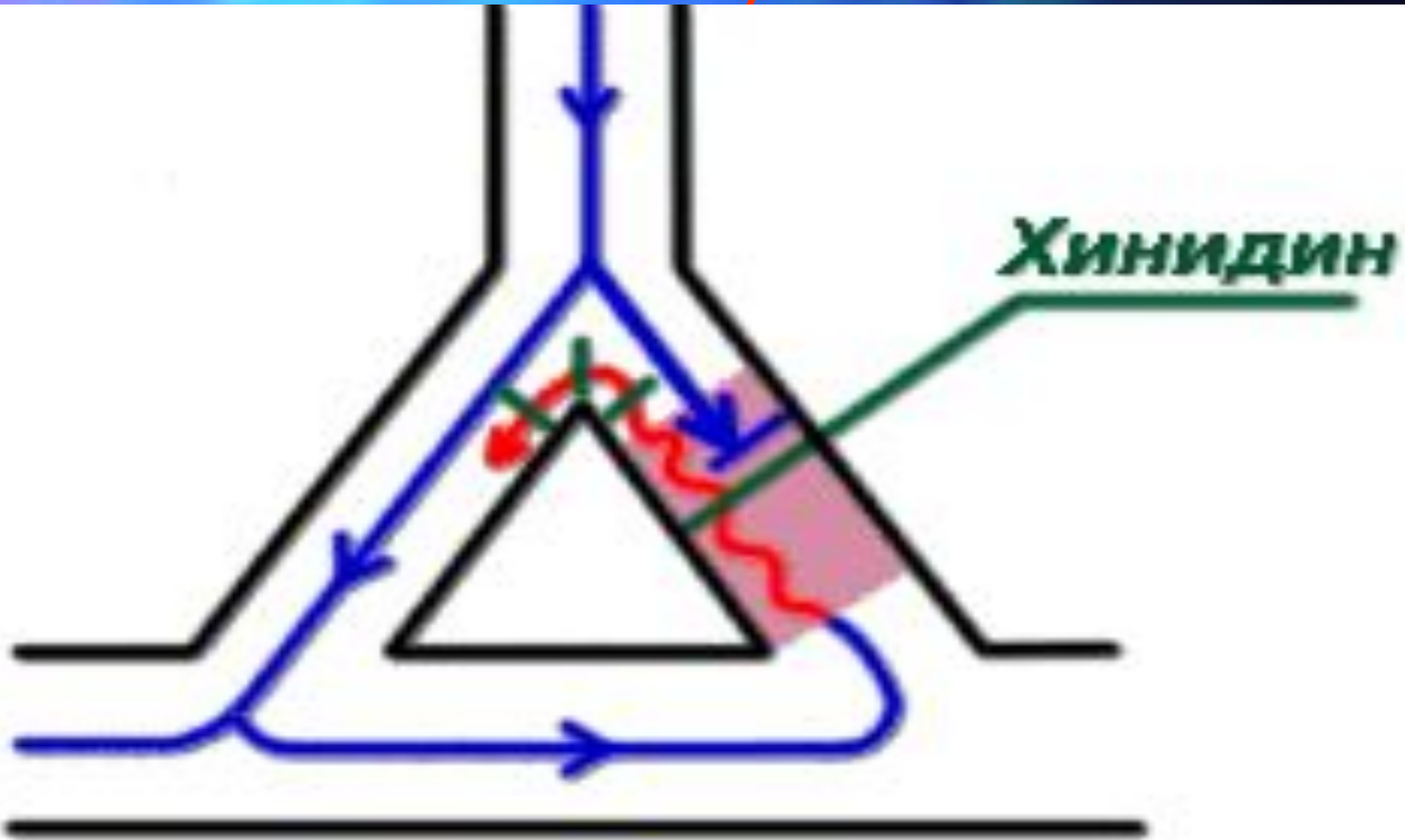
Основные показания к назначению хинидина

- Постоянная и пароксизмальная форма мерцательной аритмии предсердий
- Желудочковая и наджелудочковая пароксизмальная тахикардия
- Желудочковые и предсердные экстрасистолы

Основные побочные эффекты хинидина

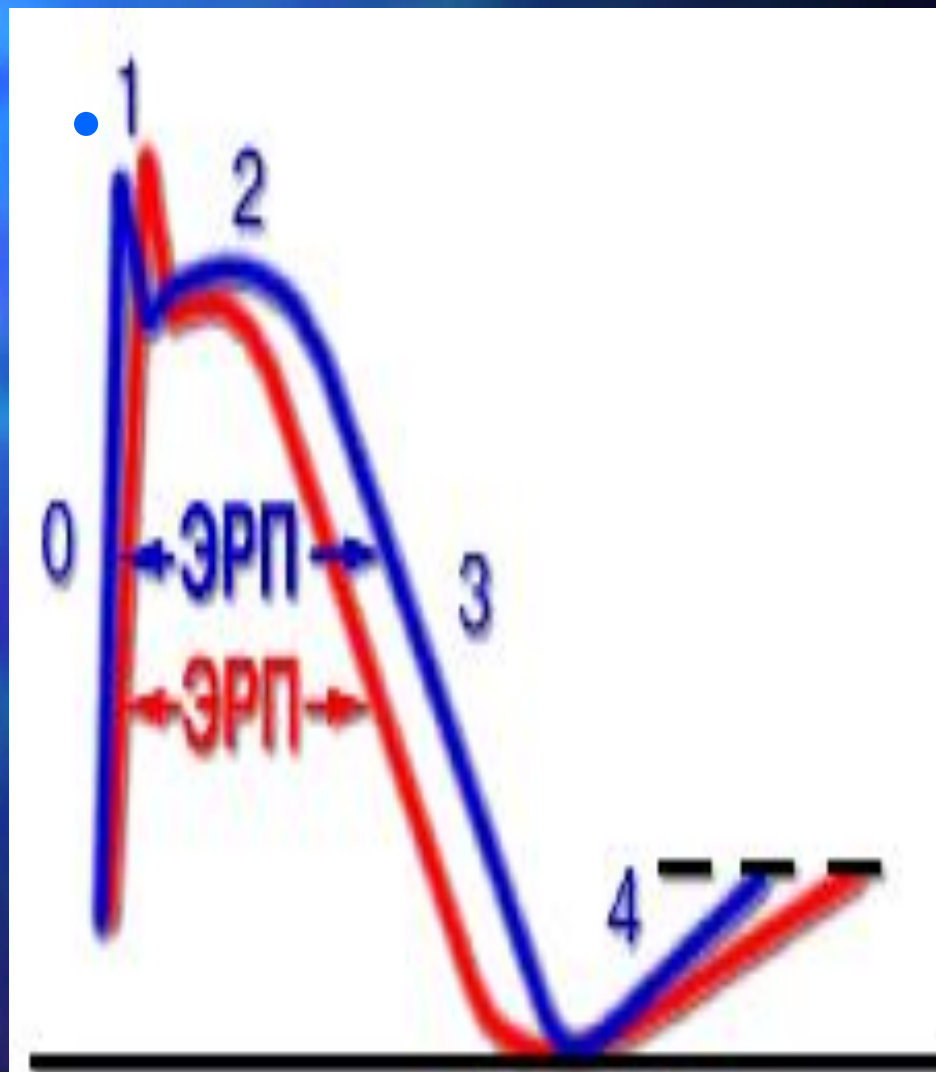
- Снижение силы сокращений миокарда
- Снижение артериального давления
- Нарушение атриовентрикулярной проводимости
- Нарушение слуха, зрения
- Диспепсия
- Аллергические реакции
- Аритмогенное действие

Механизм аритмогенеза по типу re-entry



Действие лидокаина на волокна Пуркинью

- Лидокаин замедляет скорость быстрой деполяризации (фаза 0) волокон Пуркинью в меньшей степени, чем хинидин
- Лидокаин ускоряет реполяризацию (фаза 3)
- В связи с этим лидокаин, действуя на волокна Пуркинью:
 - снижает возбудимость и проводимость (меньше, чем хинидин)
 - снижает автоматизм
 - уменьшает длительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период



Влияние лидокаина на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы

- На синоатриальный и атриовентрикулярный узел лидокаин оказывает слабое угнетающее влияние.

Показания к применению лидокаина

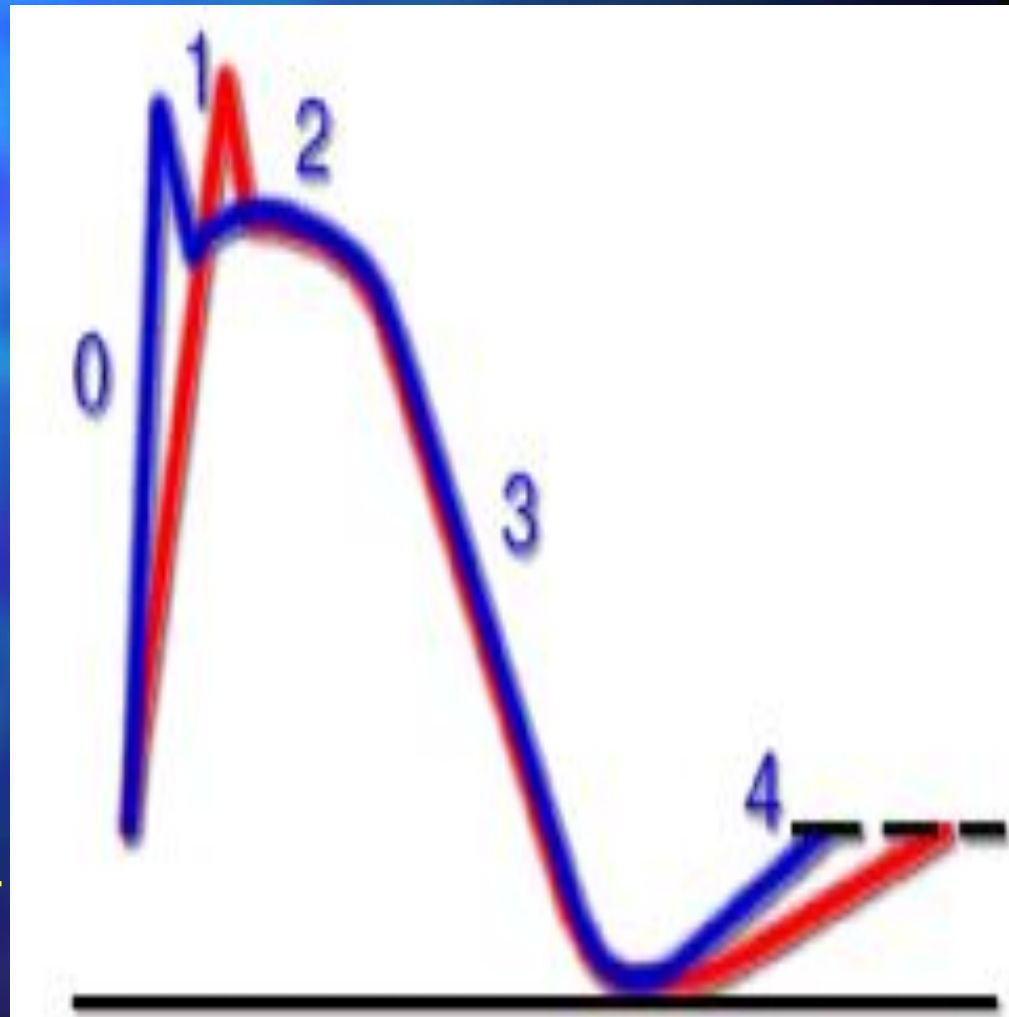
- Желудочковые тахикардии и экстрасистолии, в частности, при инфаркте миокарда
- Профилактика фибрилляции при инфаркте.
- Растворы вводят внутривенно капельно

Основные побочные эффекты лидокаина

- Умеренное угнетение атриовентрикулярной проводимости (противопоказан при атриовентрикулярном блоке II - III степени).

Действие пропафенона на волокна Пуркинью

- Препараты группы Ic значительно замедляют скорость быстрой деполяризации волокон Пуркинью (фаза 0) и замедляют фазу 4, не влияя на фазу 3.
- В связи с этим, пропафенон значительно снижает возбудимость и проводимость волокон Пуркинью, а также снижает автоматизм этих волокон.



Влияние на атриовентрикулярный узел

- Флекаинид и пропafenон угнетают атриовентрикулярную проводимость

Показания к применению пропафенона

- Желудочковые и в меньшей степени предсердные тахиаритмии и экстрасистолия при неэффективности других противоаритмических средств.
- Препарат назначают внутрь и внутривенно

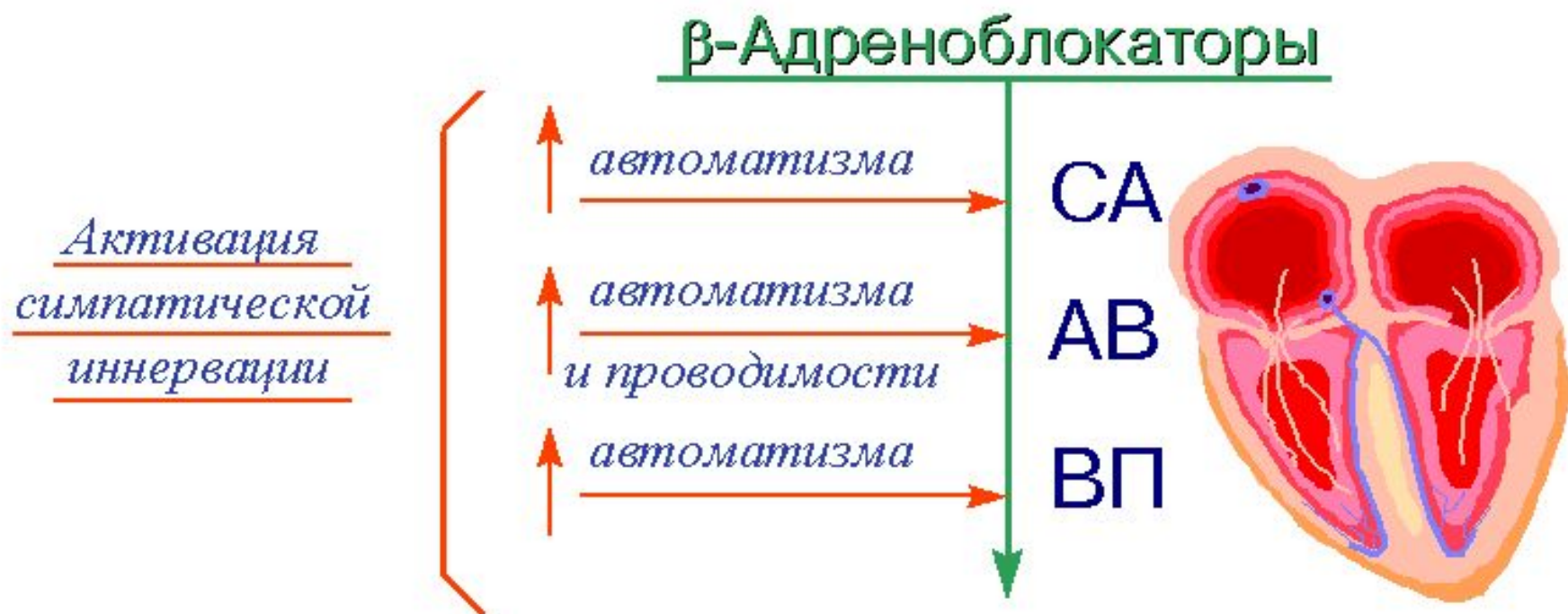
Основные побочные эффекты пропафенона

- Снижение сократимости миокарда
- Затруднение атривентрикулярной проводимости
- Выраженное аритмогенное действие (у 10-15% больных)

Антиаритмическое действие бета-адреноблокаторов

- Бета-адреноблокаторы ослабляют стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и в связи с этим:
 - снижают автоматизм синусового узла
 - снижают автоматизм и проводимость атриовентрикулярного узла
 - снижают автоматизм волокон Пуркинье

Механизм противоаритмического действия β -адреноблокаторов



Примечание: СА - синоатриальный узел
АВ - атриовентрикулярный узел
ВП - волокна Пуркинье

Показания к применению бета-адреноблокаторов

- - наджелудочковые тахикардии и экстрасистолия;
- - желудочковые экстрасистолы, связанные с повышенным автоматизмом.

Основные побочные эффекты бета-адреноблокаторов

- ослабление и урежение сокращений сердца
- нарушение атриовентрикулярной проводимости
- повышение тонуса бронхов
- повышение тонуса периферических сосудов
- снижены толерантности к глюкозе.

Средства, замедляющие реполяризацию; блокаторы калиевых каналов

Амиодарон блокирует калиевые каналы и замедляет процессы реполяризации в волокнах проводящей системы сердца, В связи с этим амиодарон увеличивает длительность потенциала действия и, соответственно, - эффективный рефрактерный период.

Оказывает некоторое угнетающее влияние на натриевые и кальциевые каналы.

Обладает неконкурентным бета-адреноблокирующим действием.

Показания к применению амиодарона

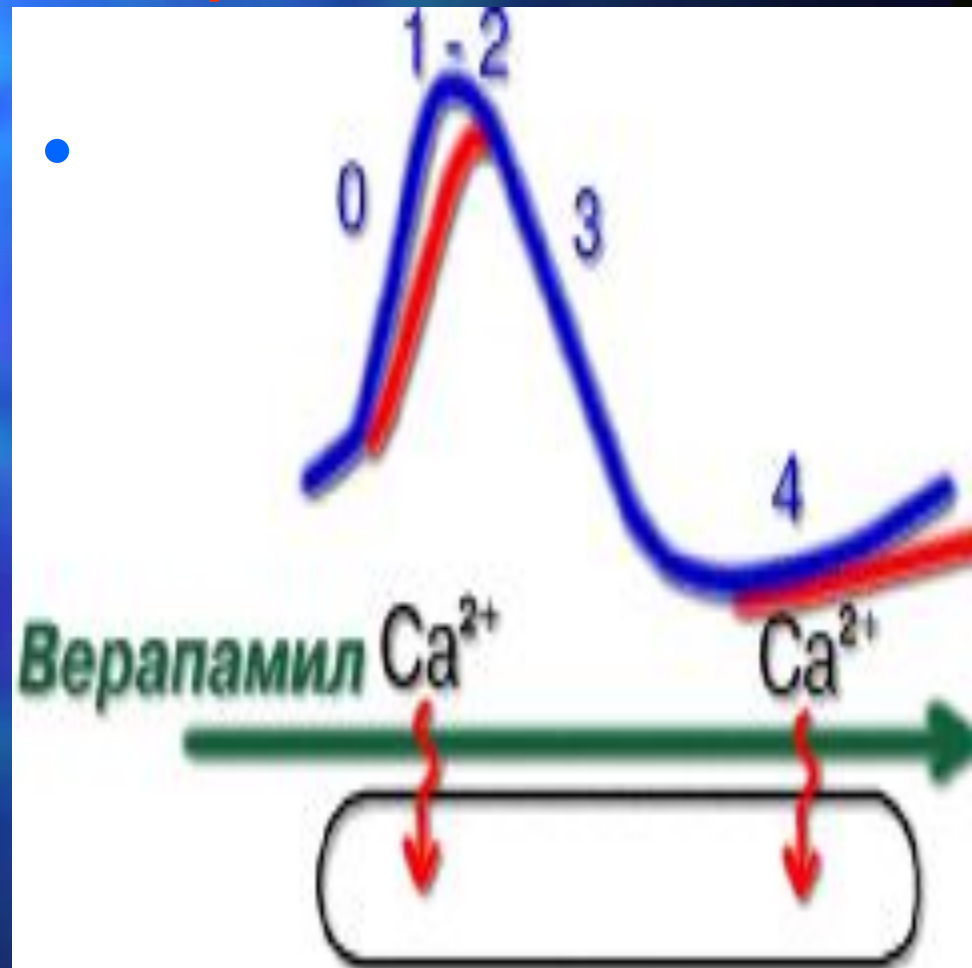
- Различные формы тахикардий и экстрасистолий, в том числе аритмии, устойчивые к другим противоаритмическим средствам.
- Предупреждение угрожающих жизни тахикардий, повторных пароксизмов мерцательной аритмии.
- Синдром WPW

Основные побочные эффекты

- Ослабление и урежение сокращений сердца
- затруднение атриовентрикулярной проводимости
- тремор, атаксия, парестезии;
- нарушение функции фетовидной железы
- фиброзные изменения в легких
- нарушения функции печени
- отложение препарата в роговице, коже
- фотосенсибилизация и др.

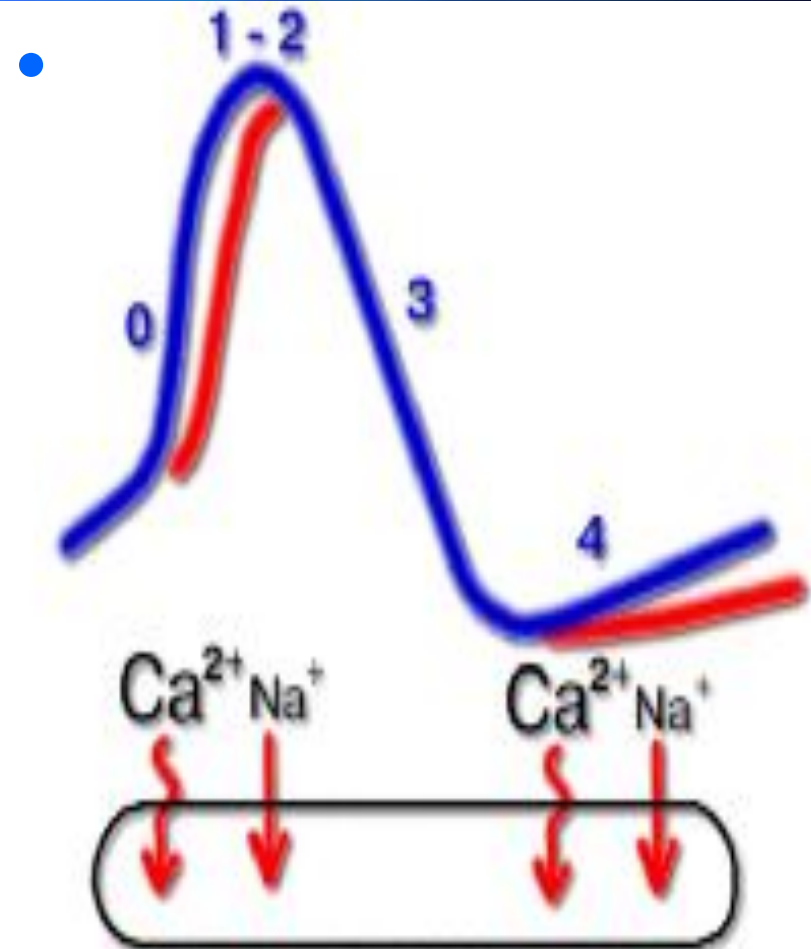
Действие верапамила на синоатриальный узел

- Верапамил снижает автоматизм синоатриального узла
- (замедление фазы 4)



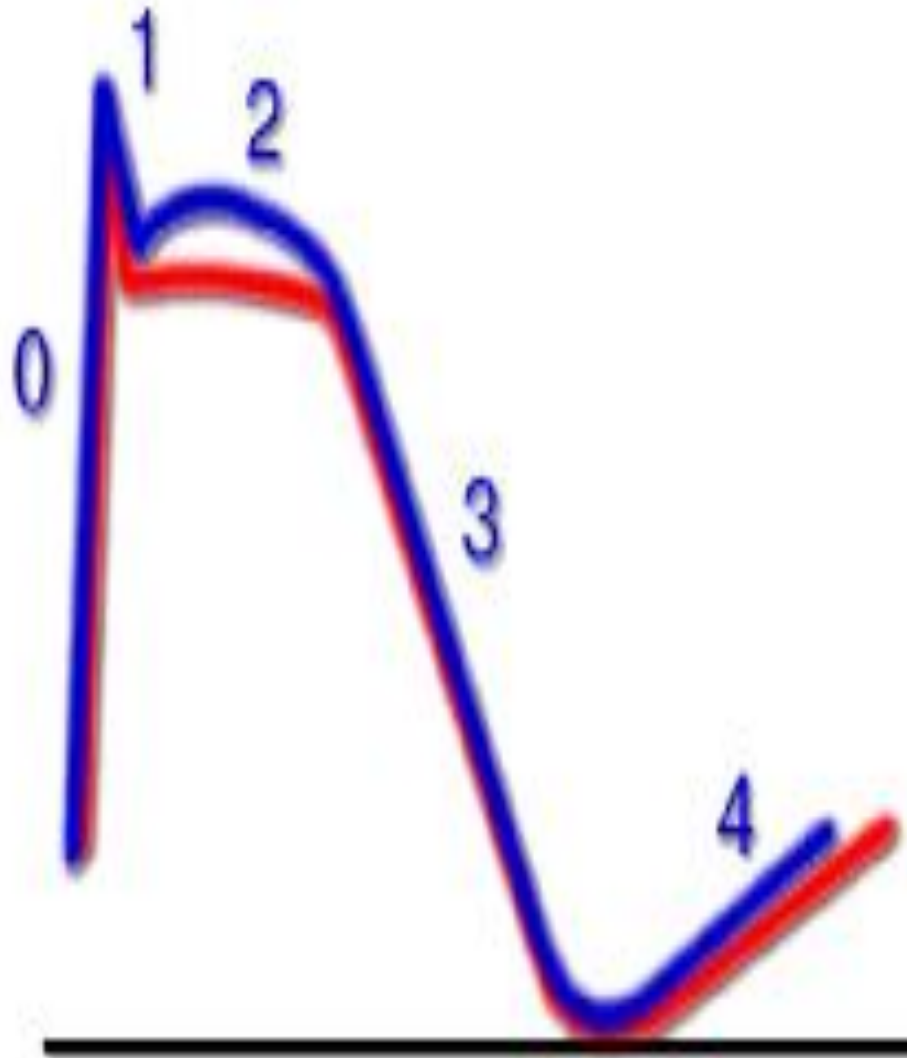
Действие верапамила на атриовентрикулярный узел

- Верапамил снижает проводимость (фаза 0) и автоматизм (фаза 4) атриовентрикулярного узла



Действие верапамила на волокна Пуркинье

- На волокна Пуркинье верапамил оказывает незначительное влияние, несколько снижая их автоматизм



Показания к применению верапамила

- Наджелудочковые тахикардии и экстрасистолия.
- Препарат назначают внутрь и внутривенно

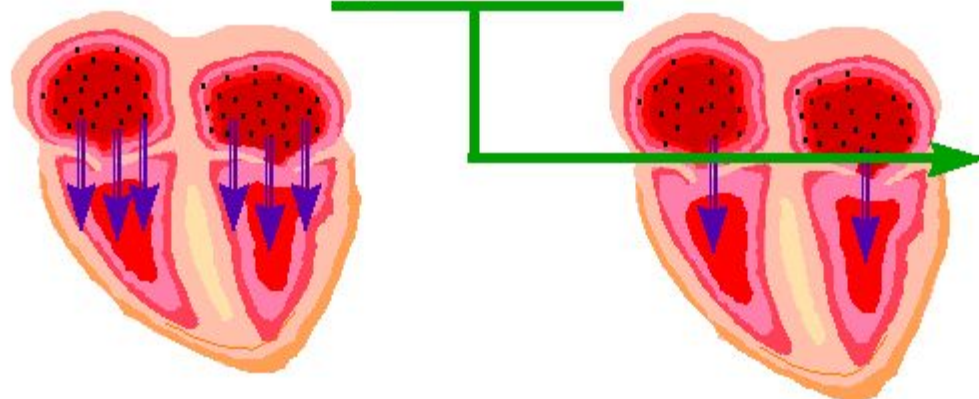
Основные побочные эффекты верапамила

- Ослабление и урежение сокращений сердца
- затруднение атриовентрикулярной проводимости
- артериальная гипотензия

Сердечные гликозиды

- Сердечные гликозиды затрудняют атриовентрикулярную проводимость. Это можно использовать при суправентрикулярных тахиаритмиях.
- При тахиаритмической форме мерцательной аритмии предсердий препараты наперстянки, не устраняя мерцательной аритмии, нормализуют ритм сокращений желудочков.

Дигоксин



*Тахикардическая форма
мерцательной аритмии*

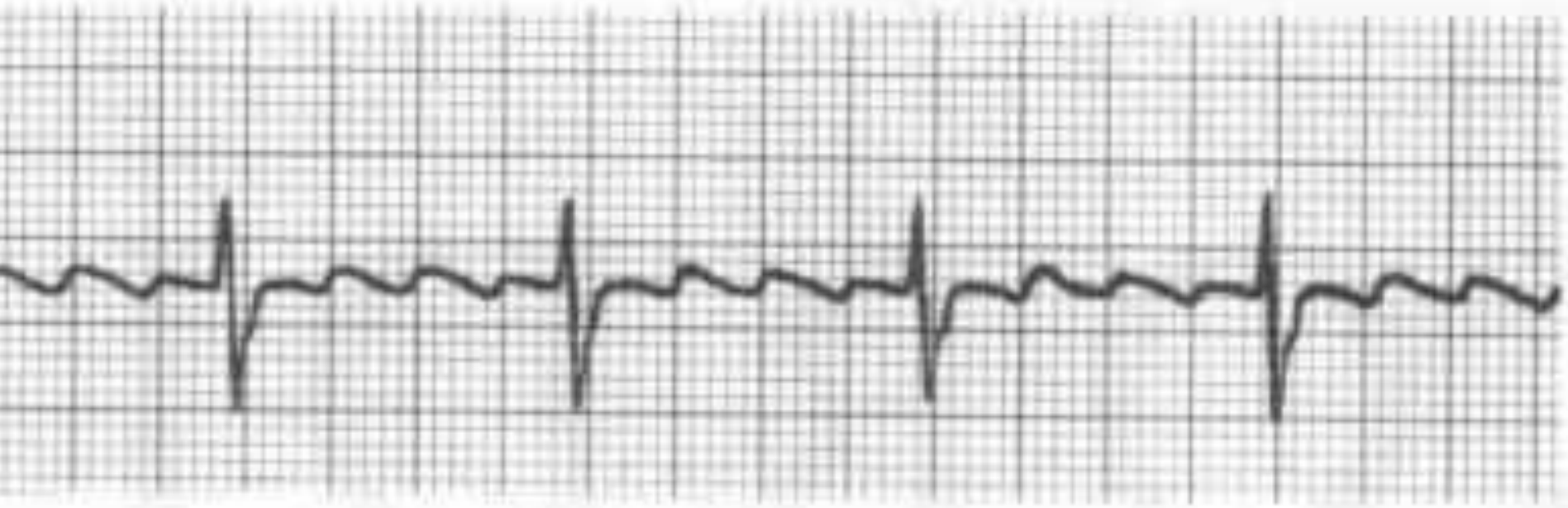


*Нормосистолическая форма
мерцательной аритмии*

Параксизмальная желудочковая тахикардия

- 1) односторонний массаж каротидного синуса, натуживание на вдохе, надавливание на глазные яблоки, вызывание рвотного рефлекса;
- 2) парентеральное введение транквилизаторов (седуксен, **реланиум** и т. д.);
- 3) внутривенное введение
 - 0,5 мг **дигоксина** в виде болюса,
 - 2,5-10 мг **изоптина**,
 - 50-75 мг **аймалина** (гилуритмала),
 - 150-300 мг **амиодарона**, особенно при синдроме WPW,
 - б-адреноблокаторов (индерал или **обзидан** 1 мг, **вискен** 0,4-0,6 мг, **тразикор** ? 1-2 мг),
 - 100-150 мг **дизопирамида**,
 - 2-2,5 мг/кг **ЭТМОЗИНА**.

Трепетание предсердий



Мерцание предсердий



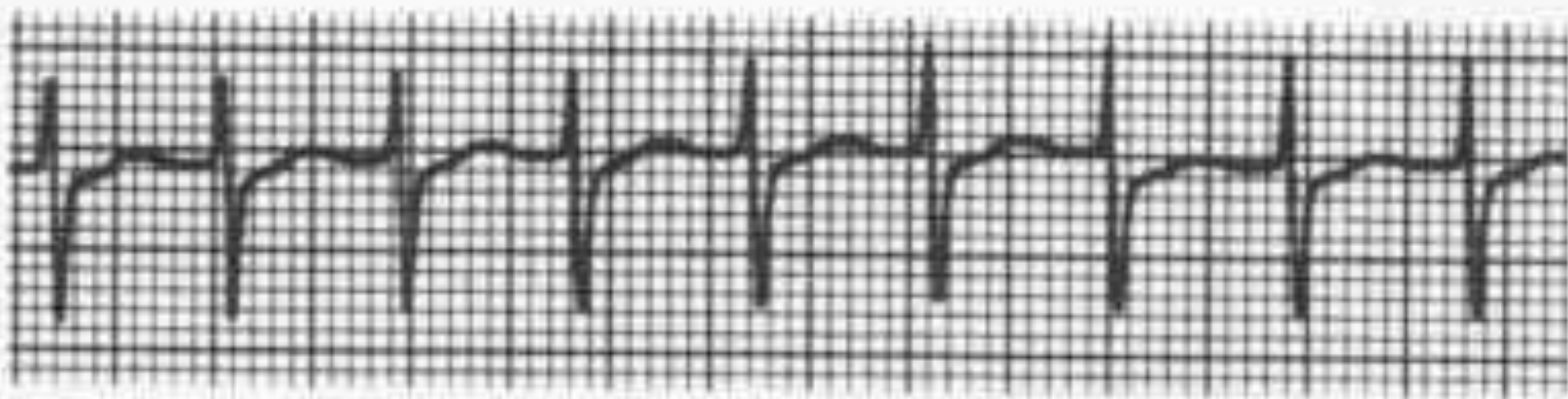


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с пароксизмальной (персистентной) формой ФП

Трепетание и мерцание предсердий

- Для купирования приступа трепетания предсердий используют
- быструю дигитализацию (дигоксин в дозе 0,5-0,75 мг или **дигитоксин** в дозе 0,25 мг внутривенно);
- медленное внутривенное введение **пропранолола** по 0,5-1 мг, **верапамила** по 5-10 мг или **кордарона** 300-450 мг;
- прием внутрь **хинидина** по 0,2-0,3 г каждые 2-3 ч на фоне дигитализации.

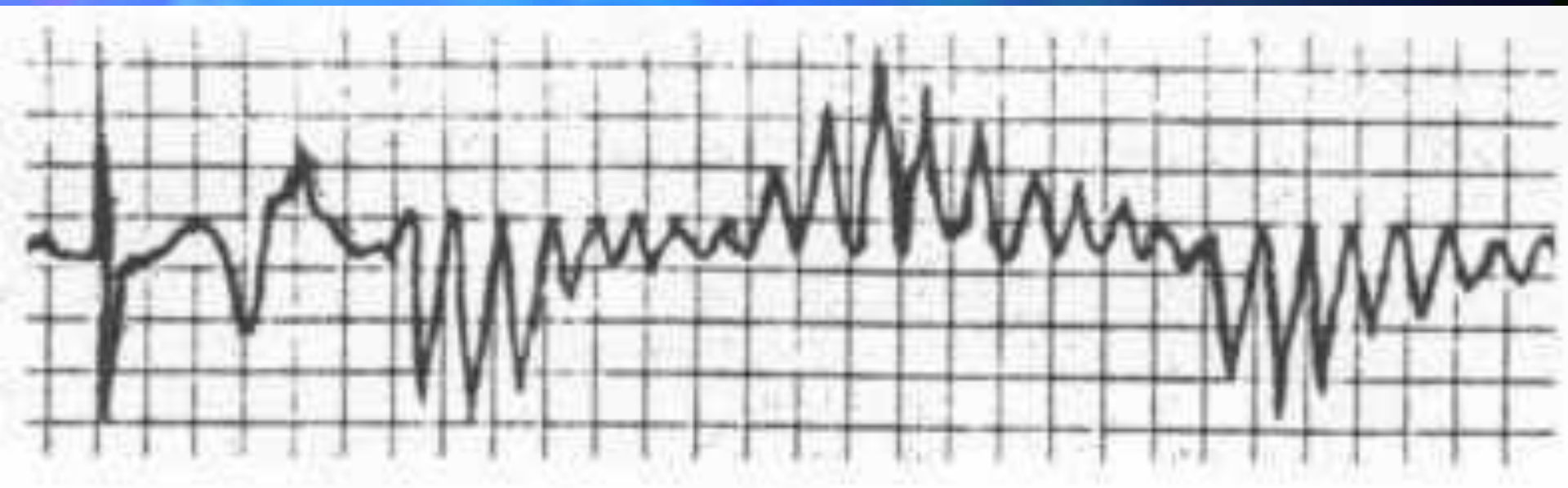
Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия



Купирование пароксизма мерцания предсердий

- Для купирования пароксизма мерцания предсердий используют
- быструю дигитализацию;
- сердечные гликозиды в сочетании с **верапамилом** или **β-адреноблокаторами**;
- **новокаинамид** внутривенно или внутримышечно по 0,5-1 г;
- **хинидин** внутрь по 0,2-0,3 г каждые 2-3 ч в суточной дозе до 1,4 г на фоне введения сердечных гликозидов;
- **аймалин** внутривенно или внутримышечно по 50-100 мг;
- **кордарон** по 300-450 мг при наличии синдрома Вольфа ? Паркинсона ? Уайта.

Полиморфная желудочковая тахикардия (типа «пирует»)



Мономорфная желудочковая тахикардия



Параксизмальная желудочковая тахикардия

- Для купирования желудочковой тахикардии используют
- внутривенное введение транквилизаторов (седуксен, **реланиум** и т.д.);
- **лидокаин** или **тримексин**, а при их неэффективности ? электроимпульсную терапию;
- **новокаинамид** по 0,5-1 г внутривенно медленно или внутримышечно;
- **аймалин** по 50-100 мг внутривенно или внутримышечно;
- **мексилетин** по 150-250 мг внутривенно;
- б-адреноблокаторы;
- апринидин по 100-200 мг;
- **дифенилгидантоин** при передозировке сердечных гликозидов.

Предсердная и желудочковая экстрасистолия

- При предсердной (наджелудочковой) экстрасистолии применяют верапамил, б-адреноблокаторы, новокаинамид, этмозин и амиодарон, аймалин и дифенилгидантоин; при желудочковой экстрасистолии лидокаин, новокаинамид, б-адреноблокаторы, хинидин, аймалин, мексилетин и этмозин внутрь.
- При упорной экстрасистолии, как желудочковой, так и предсердной, иногда прибегают к комбинации антиаритмических средств. Комбинированный препарат пульсонорма (одно драже) содержит 0,03 г аймалина, 0,025 г спартеина сульфата, 0,05 г антазолина гидрохлорида, 0,05 г фенобарбитала. Спартеин относится к алкалоидам, сходным с пахикарпином, обладает ганглиоблокирующей активностью, угнетает синусно-предсердный узел, снижает частоту сердечных сокращений. Антазолин ? антигистаминный препарат, близкий к димедролу, оказывающий выраженное хинидиноподобное действие. Фенобарбитал ? седативное средство. Пульсонорму принимают по 1 драже 3 раза в сутки, а при хорошей переносимости ? по 6-8 драже в сутки.

Блокада сердца

- В экстренных случаях при синусно-предсердной блокаде внутривенно капельно вводят изопреналин или принимают 5% раствор эфедрина внутрь. В более легких случаях вводят подкожно или внутривенно 0,5-1 мл 0,1% раствора атропина. При неэффективности медикаментозных средств проводят электрическую стимуляцию предсердий.

Вспомогательные препараты

- При аритмиях, как правило возможна склонность к тромбообразованию, в связи с чем параллельно назначаются:
 - ацетилсалициловая кислота (антиагрегант);
 - **варфарин** (антагонист витамина К);
 - фениндион (антагонист витамина К);
 - аценокумарол (антагонист витамина К);