

Патофизиологические аспекты и принципы лечения фибрилляции предсердий

А.М. Шилов, М.В. Мельник

Кафедра «Неотложные состояния в клинике внутренних болезней»
ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое частое осложнение из всех разновидностей наджелудочковой тахикардии, сопровождающееся тяжелыми гемодинамическими расстройствами. Она характеризуется некоординированными электрическими очагами возбуждения миокарда предсердий с ухудшением их сократительной функции.

ФП относится к наиболее распространенным нарушениям ритма сердечной деятельности и встречается в общей популяции в 0,3–0,4 % случаев, имеющим тенденцию к учащению с увеличением возраста. Так, многоцентровые исследования выявили, что распространенность этой патологии составляет менее 1 % у больных не старше 60 лет и более 6 % среди пациентов старше 80 лет, причем с поправкой на возраст ФП чаще встречается у мужчин [1:5].

Пароксизмы ФП являются наиболее частой причиной госпитализации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и составляют более трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердечной деятельности.

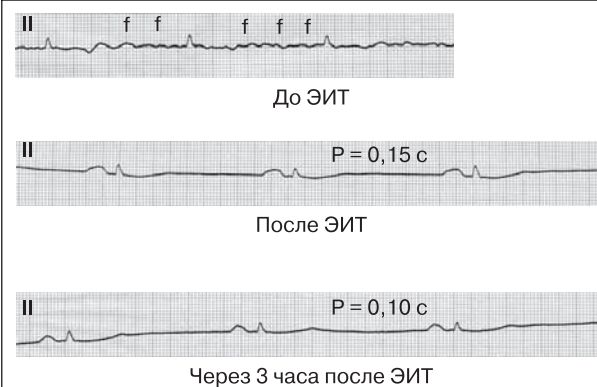
По данным Фремингемского исследования, имеется тенденция к возрастающей роли ФП в структуре заболеваемости населения с четкой связью с возрастными категориями. За 40-летний период наблюдения за мужчинами с признаками застойной сердечной недостаточности (ЗСН) в 20,6 % наблюдений развилась ФП, в отличие от 3,2 % среди мужчин без признаков ЗСН; аналогичные показатели среди женщин составили 26,0 и 2,9 % соответственно [2, 3].

Возникновение ФП должно вызвать у врача подозрение на ранее не распознанную патологию сердца, в частности патологию митрального клапана (стеноз), дисфункцию левого желудочка, воспаление перикарда и т. д. В прошлом основной причиной возникновения ФП был стеноз митрального клапана ревматической этиологии. В настоящее время ФП наиболее часто ассоциируется с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), артериальной гипертензией (АГ). В 60 % случаев среди больных с ФП выявляется АГ, которая чаще всего является сопутствующим заболеванием [3, 4].

ФП может иметь место и в отсутствие сердечной патологии, спонтанно заканчиваться и имеет тенденцию к рецидивам (пароксизмы). ФП может быть проявлением других заболеваний: тиреотоксикоза, хронических заболеваний легких, тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

ЭКГ-признаками ФП является отсутствие предсердных зубцов Р с замещением их быстрыми, различной амплитуды, длительности и морфологии волнами фибрилляции (f) и, при интактном АВ-

Рис. 1. ЭКГ до и после ЭИТ



проведении, наличие частых нерегулярных по времени комплексов QRS (рис. 1).

Эффективность насосной деятельности сердца находится в прямой зависимости от последовательно-поступательного распространения импульсов, генерируемых в сино-атриальном (синусовом) узле, расположенном в передне-боковой области сочленения верхней полой вены с предсердием, через предсердия и миокард желудочков (рис. 2). Вариации либо в темпе, либо в месте формирования импульсов, изменения в распространении нормальной последовательности этих импульсов имеют непосредственное отношение к возникновению аритмий с облигатными нарушениями насосной функции сердца. Тяжесть гемодинамических расстройств находится в прямой зависимости от сочетания выраженности аритмий и сопутствующих заболеваний сердца.

Последовательность возбуждения и сокращения различных отделов сердца обусловлена наличием в сердце двух типов клеток: проводниковых и kontraktilных. Проводниковые клетки составляют 10 % от миокардиальных (kontraktilных) клеток, они обладают свойствами спонтанной деполяризации (автоматизма) и могут контролировать ритм и частоту сердечной деятельности без участия симпатической и парасимпатической нервной системы (ЦНС). Мембрана миокардиальных клеток состоит из фосфолипидов и гликопротеидных включений, выполняющих роль ионных каналов и рецепторов. Внутренняя среда кардиомиоцитов имеет отрицательный заряд по отношению к наружным средам, который в состоянии покоя поддерживается активностью $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Ca}^{2+}$ насосов с сохранением высокой концентрации калия внутри клетки за счет его фиксации на отрицательно заряженных белках [2, 4, 5].

Деполяризация и реполяризация миокардиальных клеток, лежащих в основе возбуждения, проведения и сокращения, зависят от трансмиссии ионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) через каналы клеточной мембраны (сарколема).

Рис. 2. Схема проводящей системы сердца

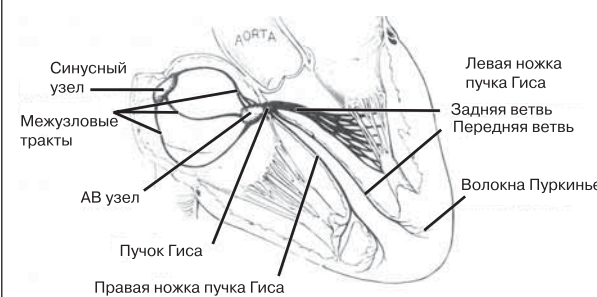


Рис. 3. Формирование электрических потенциалов действия «пейсмекерных» и клеток проводящей системы



В проводящей системе сердца имеют место два типа проводниковых клеток: клетки с быстрыми ответами и клетки с медленными ответами. Фазы деполяризации в обоих типах волокон связаны со спонтанным вхождением ионов натрия в клетки с достижением порогового потенциала -70 мВ, после чего развиваются процессы реполяризации (рис. 3). Волокна с быстрым ответом локализованы в сократительном миокарде предсердий и желудочков и в большей части проводящей системы, включая СА- и АВ-узлы, при этом имеют отрицательный трансмембранный потенциал покоя: -80 , -90 мВ. Во время фазы быстрой деполяризации (фаза 0) имеет быстрое, массивное вхождение Na^+ через натриевые каналы сарколеммы внутрь клетки, что нейтрализует отрицательный потенциал покоя. Скорость проведения возбуждения через специализированные волокна прямо зависит от темпа подъема фазы 0, и в быстрых волокнах скорость проведения возбуждения колеблется от 0,5 до 5 м/сек [5].

Вслед за фазой быстрой реполяризации (фаза 1) — выход Na^+ из клетки, развивается фаза плато (фаза 2), которая обусловлена медленным выведением Na^+ , вхождением K^+ и Ca^{2+} внутрь клетки через активацию медленных кальциевых каналов. Фаза 3 — поздняя реполяризация — результат активного выведения Na^+ из клетки натриевым насосом, с восстановлением внутреннего отрицательного заряда клетки.

Так называемые волокна с медленным ответом имеют некоторые электрофизиологические отличия от волокон с быстрым ответом: они имеют максимальный отрицательный потенциал покоя, равный -70 мВ, и пороговый потенциал для развития реполяризации, равный -45 мВ, что обусловлено преимущественным трансмембранным движением Ca^{2+} . Скорость проведения возбуждения в этих волокнах составляет только 0,01–0,1 м/сек. Клетки с замедленным ответом локализуются в СА-, АВ-узлах и начальной части пучка Гиса.

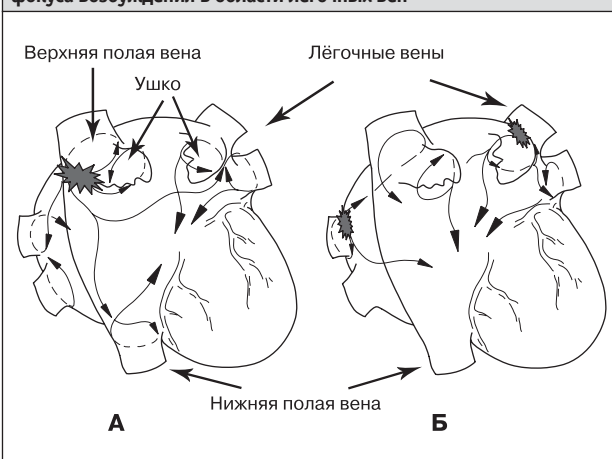
Как показывают экспериментальные исследования, различные патологические процессы, ведущие к изменению свойств клеточных мембран, могут инвертировать быстро-ответные клетки в медленно-ответные клетки и наоборот.

Электрофизиологические механизмы возникновения фибрилляции предсердий все еще до конца не выяснены. Предполагается, что здесь, как и при других эктопических тахикардиях, имеет значение два основных механизма:

1) рассеянные местные нарушения проводимости с негомогенным рефрактерным периодом клеток проводниковой системы, вызывающие образование очагов с механизмами микро- и макроповторных входов;

2) повышенный автоматизм клеток проводниковой системы, вызывающих образование одного или нескольких эктопических очагов с высокочастотной импульсной активностью.

Рис. 4. Основные электрофизиологические механизмы фибрилляции предсердий: А — распространение многочисленных больших и малых волн возбуждения «re-entry»; Б — возникновение фокуса возбуждения в области легочных вен



Сочетание этих двух механизмов весьма возможно. Указанные механизмы соответствуют обеим классическим теориям, объясняющим мерцательную аритмию.

Механизм макроповторного входа объясняет возникновение кругового движения волны возбуждения, а повышенный автоматизм, или механизм микроповторного входа, приводит к созданию одного или множества высокочастотных импульсных очагов.

Теория кругового движения волны возбуждения предполагает механизм мерцания предсердий как следствие гетеротопического наличия волн возбуждения (> 5 макро- и микро-reentry) в предсердной мускулатуре, которые совершают круговые движения около устьев полых вен (рис. 4А). При скорости кругового движения более 350 циклов в минуту центробежная волна возбуждения в сторону кардиомиоцитов предсердий застает множество отдельных участков предсердий в рефрактерной фазе, и они блокируют их путь. Таким образом, при мерцании предсердий направление кругового движения волны возбуждения непрерывно меняется и становится неправильной. Современные данные подтверждают, что круговые движения волны возбуждения являются одним из основных механизмов формирования предсердных тахикардий.

Теория высокочастотного очага возбуждения с одноочаговым или многоочаговыми формированиями импульсов: согласно одноочаговой теории существует один очаг в предсердной мускулатуре, генерирующий 350–600 импульсов в минуту; многоочаговая теория допускает наличие множества эктопических очагов в предсердиях, а современные гистологические и электрофизиологические исследования указывают наличие таких очагов в области устьев верхних легочных вен (рис. 4Б).

В настоящее время исследователями допускаются и другие механизмы возникновения ФП: через WPW-reentry, АВ-узел-reentry и механизм, по которому тахикардия индуцирует тахикардию («фибрилляция предсердий порождает фибрилляцию предсердий»).

Предсердия человеческого сердца могут отвечать ритмичными координированными сокращениями только на импульсы с частотой не более 350–400 импульсов в минуту (предсердная пароксизмальная тахикардия, трепетание предсердий). Когда эктопические очаги возбуждения образуют импульсы выше этого предела, предсердия не в состоянии ответить сокращением на каждый импульс вследствие наличия участков в предсердной

Таблица. Этиологические причины фибрилляции предсердий	
Повышение давления в предсердиях	Дисфункция миокарда
	Врожденные или приобретенные пороки
	Системная или легочная гипертензия
	Внутрисердечные опухоли или ТЭЛА
Инфильтративные или воспалительные заболевания миокарда	Перикардиты
	Миокардиты
	Амилоидоз
Фиброз миокарда предсердий	Опухоли сердца
	Возрастной
Интоксикации	Патологический
	Алкоголь
	Оксид углерода
	Отравляющие газы
Повышение активности п. Sympathicus	Гипертиреоз
Повышение активности п. Vagus	Феохромоцитома
	Стресс
Хирургические операции	Операции на сердце
	Полостные операции
Нейрогенная ФП	
Идиопатическая ФП	

мышце, находящихся еще в рефрактерной фазе по отношению к волне возбуждения. Поэтому вместо эффективных предсердных систол наступают хаотические, быстрые и некоординированные сокращения волокон отдельных участков предсердной мышцы. Кинематографическим методом при мерцательной аритмии были зарегистрированы два типа предсердных волн: большие, неритмичные, часто наслаивающиеся друг на друга – волны L и малые – волны M, вызывающие сокращения отдельных мышечных волокон [5].

В 1997 г. группа экспертов Европейской ассоциации кардиологов предложила выделять следующие формы ФП:

1. Впервые выявленная ФП:
 - впервые возникший эпизод ФП.
2. Пароксизмальная форма ФП:
 - продолжительность аритмии от нескольких минут до 48 часов;
 - способность к самопроизвольному прекращению.
3. Устойчивая форма ФП:
 - продолжительность аритмии от 48 часов до 7 дней;
 - неспособность к самопроизвольному прекращению.
4. Постоянная форма ФП:
 - продолжительность аритмии более 7 дней;
 - после попытки восстановления синусового ритма он удерживается лишь короткое время;
 - ФП не поддается устранению медикаментозной или электрической кардиоверсии.
5. Идиопатическая ФП:
 - возникшая у пациентов моложе 60 лет без клинических или ЭхоКГ-признаков сердечно-легочных заболеваний [2, 3].

Клиническая картина ФП обусловлена выраженностью гемодинамических расстройств и манифестируется от бессимптомного течения до развития отека легкого, синкопальных состояний, приступов стенокардии и т. д. Отсутствие полноценной систолы предсердий уменьшает диастолическое наполнение желудочков, предшествующее систоле желудочков, и, при здоровом миокарде, снижает МО сердца до 25 %, а при заболеваниях миокарда левого желудочка – до 50 % (в частности, при гипертрофической кардиомиопатии).

ФП не только усугубляет течение основного заболевания, но и приводит к таким серьезным

осложнениям, как системные тромбоэмболии, развитие острой или хронической сердечной недостаточности, стенокардии покоя и напряжения. Самым тяжелым проявлением системной тромбоэмболии являются ишемические инсульты, риск развития которых зависит от этиологии ФП. Так, при ФП неклапанной этиологии частота возникновения инсультов в среднем достигает 7 %, а при пороках сердца ревматической этиологии – 17,5 %.

Лечение ФП является трудной задачей, так как устранение этиологического фактора ФП не всегда приводит к положительному результату и определяется, прежде всего, тяжестью гемодинамических расстройств.

Основными целями лечения ФП являются:

- восстановление синусового ритма;
- поддержание гемодинамики на оптимальном для организма уровне;
- профилактика осложнений (прежде всего – тромбоэмболий);
- поддержание синусового ритма (предупреждение рецидивов пароксизма ФП).

В настоящее время восстановление синусового ритма в клинической практике осуществляется медикаментозной (МК) и электроимпульсной (ЭИК) кардиоверсиями. Непосредственными показаниями для проведения ЭИК являются неэффективность МК и нарастание нарушений центральной гемодинамики, манифестируемых отеком легкого и падением АД (синдром малого сердечного выброса).

Для МК пароксизма ФП наиболее эффективны антиаритмические препараты (ААП) IA, IC и III классов. При длительности пароксизмов менее 48 часов эффективность ААП IA, IC класса достигает 70–90 %, эффективность амиодарона составляет 37–92 %; при длительности пароксизма ФП более 48 часов эффективность ААП снижается до 20–30 %.

Рекомендуемые схемы МК:

1. Новокаинамид 10 % – 5–10 мл (500–1000 мг) в 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия в/в капельно со скоростью 30–50 мг/мин (10–20 капель в минуту).
2. Пропафенон 10 мл (70 мг) в 200 мл 0,9 % раствора хлорида натрия в/в капельно или перорально однократно в дозе 600 мг (ожидаемый эффект через 4–8 часов). Препарат имеет высокую эффективность (более 90 %) при ФП на фоне АГ.
3. Амиодарон 600 мг в 200 мл 5 % глюкозы в/в капельно течение 40–80 минут или однократно перорально из расчета 30 мг/кг (ожидаемый эффект – через 8–12 часов) под контролем длительности QT интервала на ЭКГ.
4. Ибутилид 2 мг в 100 мл 5 % глюкозы в/в в течение 15–20 минут.
5. Хинидин – первоначальная доза 400 мг перорально, с последующим приемом 200 мг каждые 4–6 часов и достижением суточной дозы 1400–1800 мг. При тахикардии одновременно назначается верапамил до 240 мг или анаприлин до 120 мг в сутки под контролем ЧСС и АД.
6. Соталол – перорально в первые сутки 80 мг два раза в день, в последующие дни по 160 мг два раза в день под контролем длительности QT интервала на ЭКГ, ЧСС и АД.

Следует отметить, что последние три препарата могут вызвать удлинение QT интервала и развитие желудочковой тахикардии по типу «Torsade de pointes», что регламентирует их применение только в условиях стационара.

ЭИК эффективна в 80–90 % случаев, является первично-основной в случаях пароксизма ФП на фоне гипертрофической кардиомиопатии или выраженной гипертрофии левого желудочка вслед-

ствие аортального порока или АГ, так как отсутствие систолы предсердия при нарушениях диастолы может привести к быстрому развитию синдрома малого сердечного выброса.

ЭИК также имеет преимущества перед МК у больных с длительно существующей ФП (более полугода). В случаях плановой ЭИК длительно существующей ФП следует проводить предварительную подготовку в течение недели в/в введением Кормагнесина в 200 мл 5 % глюкозы из расчета 10 г в сутки и 2 мл дигоксина (для контроля частоты желудочковых сокращений не более 80 уд/мин).

Накопленный клинический опыт лечения длительно существующей ФП постулирует необходимость проведения антикоагулянтной терапии для профилактики нормализационной тромбоэмболии. В настоящее время четко определены показания для антикоагулянтной терапии при лечении ФП:

- возраст старше 65 лет;
- длительность пароксизма ФП более 48 часов;
- ревматические митральные пороки;
- наличие в анамнезе нарушения мозгового кровообращения;
- наличие сахарного диабета;
- ХСН 2 степени;
- АГ с признаками СН.

При назначении оральных антикоагулянтов (в частности, Варфарина) необходимо поддерживать международное нормализованное отношение на уровне 2,5–3,0. Пациентам моложе 60 лет с идиопатическими ФП в качестве первичной профилактики тромбоэмболических осложнений достаточно рекомендовать аспирин (желательно Кардиомагнил) в дозе 325 мг в сутки.

Несмотря на эффективность восстановления синусового ритма, его сохранение не гарантировано ни после ЭИК, ни после МК, тем более при существовании этиологического фактора. С целью поддержания синусового ритма после его восстановления следует назначать блокаторы АВ-проводения и препараты IA класса либо монотерапию препаратами IC класса. С целью предупреждения рецидивов ФП показано применение амиодарона 200–400 мг, пропафенона 450–600 мг, сочетания β-адреноблокаторов с этацизином и аллапинином (25 мг 2–4 раза в день).

Таким образом, восстановление синусового ритма при ФП необходимо для поддержания эффективной насосной деятельности сердца с целью предупреждения развития ХСН и тромбоэмболических осложнений. Методика восстановления ритма (МК или ЭИК) и профилактика пароксизмов ФП решается в каждом конкретном случае индивидуально в зависимости от этиологии и выраженности гемодинамических расстройств.

Литература

1. Аритмии сердца Механизмы, диагностика, лечение. Т. 1. М.: Медицина, 1996.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М., 2005. С. 1–28.
3. Джанашия П.Х., Шогенов З.С. Основные причины и принципы лечения фибрилляции предсердий // Медицинский вестник. 2005. № 26 (333). С. 34–15.
4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М., 2002. С. 523–529.
5. Томов Л., Томов И.Л. Нарушения ритма сердца. Клиническая картина и лечение. София, 1976. С. 62–81.

Применение нитратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: роль изосорбида мононитрата

С.Р. Гиляревский

Кафедра клинической фармакологии РМАПО, Москва

Нитраты используются в медицине более 100 лет, с тех пор как в 1879 г. W. Murrell сообщил об эффективности применения 1 % раствора нитроглицерина для купирования и предупреждения приступов стенокардии [1, 2], но проблемы безопасности и эффективности их использования при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) продолжают дискутироваться [3]. Несмотря на широкое использование нитратов для лечения больных с ИБС, не так много доказательств, на которых основывается практика их применения [4, 5].

Место изосорбида мононитрата (5-ИСМН) среди органических нитратов

Нитраты – эндотелий-независимые вазодилаторы, положительные эффекты которых определяются как снижением потребности миокарда в кислороде, так и улучшением перфузии миокарда [6, 7]. Применение нитратов за счет уменьшения преднагрузки приводит к уменьшению объема ЛЖ и снижению АД. Эти изменения в основном и обуславливают уменьшение потребности миокарда в кислороде. Снижение давления в аорте может быть также вызвано увеличением растяжимости крупных артерий. При стабильной стенокардии применение нитратов сопровождается антитромботическим и антиагрегантным действием [8]. Нитраты расширяют крупные эпикардальные коронарные артерии и коллатеральные сосуды [7].

Наиболее часто среди органических нитратов используются нитроглицерин (глицерил тринитрат), изосорбид динитрат (ИСДН) и изосорбид-5-мононитрат (5-ИСМН). Эти препараты выпускаются в виде разных лекарственных форм [9].

После приема ИСДН и нитроглицерина отмечается высокий «метаболизм первого прохождения через печень» [10]. Для нитроглицерина период полужизни в плазме составляет от 1 до 4 минут, для ИСДН – около 40 минут [11, 12]. Основные метаболиты ИСДН – изосорбид-2-мононитрат и 5-ИСМН – обладают биологической активностью, время их полужизни в плазме составляет 2 и 4 часа соответственно [12]; 5-ИСМН не имеет «метаболизма первого прохождения через печень» и обладает высокой биодоступностью [9].

Применение ИСМН при лечении стабильной стенокардии

В последнем варианте рекомендаций по лечению хронической стабильной стенокардии приме-