

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ПРОБЛЕМА МЕДИКАМЕНТОЗНОРЕЗИСТЕНТНЫХ АРИТМИЙ

Царегородцев Д. А.

Кафедра внутренних болезней №1 лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова

Определение аритмии как медикаментознорезистентной означает необходимость использования для ее лечения нелекарственных методов, чаще всего - хирургических. Таким образом, подобное заключение для пациента далеко не безразлично. Однако данный термин по-разному трактуется кардиологами, что связано с различными подходами как в оценке клинично-инструментальных данных, так и в методе контроля за проводимой терапией [6,35]. На наш взгляд, к медикаментознорезистентным аритмиям в широком смысле слова можно относить не только нарушения ритма сердца, при которых прием антиаритмических препаратов в адекватных дозировках не приводит к устранению аритмии («толерантность» и «рефрактерность» к антиаритмикам), но фактически все случаи, когда адекватная терапия по тем или иным причинам не может быть назначена. В обоих этих случаях врач вынужден обратиться к нелекарственным методам лечения. При определении аритмии как медикаментознорезистентной у конкретного больного возникает ряд трудностей.

Таблица 1

Эффективность антиаритмиков при экстрасистолии

Антиаритмик	Наджелудочковая экстрасистолия	Желудочковая экстрасистолия
Пропранолол	65% ¹⁶	50-62,5% ^{4,16}
Верапамил	62% ¹⁶	
Финлепсин	60% ¹⁶	66,7% ¹⁶
Хинидин	32% ³⁴	21% ³⁴
Дизопирамид	32% ³⁴	38-70% ^{34,36}
Этмозин	19% ³⁴	30-64% ^{34,36}
Этацизин	53% ³⁴	54-90% ^{34,36,43}
Аллапинин	58% ³⁴	51-80% ^{34,36,43}
Пропафенон	54% ³⁴	52-70% ^{34,36}
Мексилетин		24-50% ^{34,36}
Соталол		50-60% ³³
Аймалин		81,8% ⁴³
Амиодарон		70-90% ^{4,33,34,36}
Боннекор		68,7-76% ^{43,44}

Примечание: ³⁴-оценка в остром лекарственном тесте у пациентов с неэффективностью финоптина и обзидана.

Как видно из таблиц 1-3, при наиболее распространенных нарушениях ритма (экстрасистолия, мерцательная аритмия, желудочковая тахикардия) эффективность основных антиаритмиков редко достигает 90% (в основном, у кордарона), чаще же она находится в границах 50-70%. Следовательно, минимум в 10-30% случаев препарат оказывается неэффективным. В таком случае переходят к назначению следующего и т.д. Было показано, что при

Таблица 2

Эффективность антиаритмических препаратов и их комбинаций в профилактике пароксизмов мерцательной аритмии

Антиаритмик	
Хинидин	48-75% ^{29,34,53,60}
Ритмилен	44,4% ³⁴
Аллапинин	53,3-77,7% ^{11,34}
Этацизин	77,7-79% ^{3,34}
Пропафенон	64,6-78% ^{3,30,53,60}
Пропранолол	42% ³
Талинолол	45% ¹²
Флекаинид	60-65% ⁵³
Соталол	37-55% ⁵³
Дофетилид	33-60% ^{29,53}
Амиодарон	75-90% ^{3,29,36,56}
Хинидин+пропранолол	57,9-81% ^{34,43}
Ритмилен+пропранолол	35,7-81% ^{34,43}
Аллапинин+ финоптин	72% ³⁴
Аллапинин+пропранолол	65,2% ⁴³
Хинидин+финоптин	76% ³⁴
Амиодарон+дизопирамид	66,7-95,3% ^{54,43}
Амиодарон+пропафенон	93% ⁴³
Амиодарон+аллапинин	78,3% ⁴³
Амиодарон+этацизин	62,9% ⁴³

Таблица 3

Эффективность антиаритмиков в профилактике пароксизмальной желудочковой тахикардии

Антиаритмик	
Хинидин	10-25% ⁶
Дизопирамид	8-15% ⁶
Мекситил	10-26% ⁶
Соталол	До 44% ⁶
Амиодарон	8-80% ^{4,6,35,56}
Пропафенон	53-64% ²⁸

Примечание: ⁶ - по данным ЧПЭСС.

желудочковых аритмиях на первом этапе эффективное лечение было подобрано у 43-65% пациентов, на втором этапе - у 71%, на третьем - у 83% больных [68,76]. Таким образом, на каждой последующей ступени вероятность того, что аритмия сохранит свою **рефрактерность** (т.е. исходную нечувствительность к препаратам), снижается, но не устраняется полностью. В настоящее время в клинической практике используется около 50 антиаритмиков и их комбинаций [4,34,35,43]. Поэтому не понятно, после какого количества использованных препаратов можно назвать аритмию медикаментознорезистентной. Мазуром Н.А. была предпринята попытка прогнозирования эффективности одних антиаритмических средств на основе наличия или отсутствия эффекта от приема других [34]. Использовались, в основном, препараты IA и IC классов, а также мекситил (препарат IB класса). На основании полученных результатов авторами были предложены алгоритмы выбора антиаритмического препарата. Но в целом можно отметить, что при эффективности одного из препаратов вероятность того, что другой антиаритмик будет эффективен, была достаточно высока (достигая для отдельных сочетаний 92%). При неэффективности же приема антиаритмика вероятность эффекта от назначения другого даже в лучшем случае не превышала 46%. Максимальная эффективность отмечена у препаратов IC класса. При их неэффективности препараты IA класса были также неэффективны. Внутри одного подкласса результаты определения эффективности препаратов в большинстве случаев совпадали (у 75-85% пациентов) [33].

Второй вопрос- метод оценки эффективности препаратов.

Существуют несколько основных способов подбора антиаритмических средств: длительное наблюдение за пациентом, острый лекарственный тест, мониторирование ЭКГ, электрическая стимуляция сердца, пробы с физической или психоэмоциональной нагрузкой [4,6,26,35,43]. При различных видах аритмии предпочтение может быть отдано тому или иному методу. Например, для экстрасистолии наиболее приемлемым является мониторирование ЭКГ. Спонтанная вариабельность суточного количества экстрасистол может быть достаточно велика. Так, при многосуточном

Таблица 4

Частота развития побочных эффектов, требующих отмены антиаритмика

Препарат	Побочные эффекты	Проаритмический эффект
Дизопирамид	10-40% ^{28,35}	1-7,7% ^{4,28}
Мексилетин	19-75% ^{26,28,35,36}	7% ²⁸
Флекаинид	До 30% ³⁵	9-15% ^{34,35}
Кордарон	5-27% ^{3,26,30,33,35,36,79,80}	4-7% ^{3,34,35}
Энкаинид		5-12% ^{34,35}
Этмозин		7,7-28% ³⁵
Верапамил		18% ³⁵
Хинидин	13,1-30% ^{30,34,60,79}	5-20% ^{3,35}
Новокаинамид		8-21% ³⁵
Пропафенон	8,0- 24,9% ^{30,60,79}	2-19% ^{3,28,35}
Этализин	4-31,8% ^{26,51}	7-28% ^{3,34}
Обзидан	10-16% ⁴⁹	11-16% ^{3,4}
Аллапинин	6-11,4% ^{26,51}	
Соталол	8-28% ^{79,90}	1,9-5,1% ⁹⁰

мониторировании ЭКГ в течение первых суток уменьшение числа одиночных экстрасистол на 50% наблюдалось у 32% больных, на 75%- у 9%; на следующие сутки - у 15 и 4%, соответственно [21]. С учетом этого было предложено несколько вариантов критериев эффективности антиаритмиков [17,62] (табл. 7). Таким образом, один и тот же случай при использовании различных критериев можно рассматривать как проявление антиаритмического действия препарата, так и его отсутствие. Наиболее общепринятыми считаются следующие критерии: уменьшение общего количества экстрасистол на 75%, парных на 90%, полное устранение групповых [56]. Достоверность получаемых результатов повышается при увеличении длительности мониторирования до 48 и даже 72 часов [35]. Антиаритмическое действие препарата при 72-часовом мониторировании считается достоверным при снижении числа экстрасистол на 58-64% [28]. Однако исследования Schmidt с соавторами показали, что для оценки отдаленного результата «критическое значение» снижения экстрасистолии повышается и при сроках больше 1 года достигает 98% (табл. 8)[93], что в реальной клинической ситуации делает получение достоверных результатов оценки антиаритмического лечения практически невозможным [17].

Для нечастых пароксизмов мерцательной аритмии наиболее оптимальным и сравнительно доступным можно считать метод чреспищеводной электрической стимуляции сердца [3,24,30,43,49]. Его чувствительность достигает 83,9%, а специфичность - 76,9-90,9% (в зависимости от использованного критерия длительности клинически значимого пароксизма) [43]. Следовательно, минимум в 16%

Таблица 5

Эффективность антиаритмических препаратов при мерцательной аритмии при различной длительности приема

Препарат	Продолжительность приема				
	3 мес	6 мес	12 мес	24 мес	36 мес
Амиодарон	64% ⁷³	61,7% ³⁸	38,6-73,6% ^{7,19,38,73,77}	40-63% ^{7,30,73,77}	12,5-53% ^{29,30,38,77}
Этализин				15% ³⁰	
Хинидин	55-65,5% ^{30,73}	48% ²⁹	30-63,7% ^{29,30,71}	41,5% ^{30,73}	13,2% ⁵⁴
Соталол	49% ⁹⁰	46-48% ^{29,90}	37% ⁹⁰	42% ⁷³	
Дизопирамид					18% ⁵⁴
Пропафенон	46% ⁹⁰	41% ⁹⁰	30% ⁹⁰	35,4% ³⁰	13,1% ⁵⁴
Флекаинид	44% ⁹⁰		34% ⁷³	31% ⁷³	

случаев с помощью этого метода мы не можем получить адекватных сведений об эффективности антиаритмического препарата. Кроме того, высокая чувствительность метода отмечается у пациентов с достаточно большим «стажем» заболевания, тогда как у пациентов с впервые возникшим пароксизмом мерцания она не превышает 42,8% [43]. У исследователей не существует единого мнения об адекватности и целесообразности использования агрессивных методов стимуляции предсердий при оценке эффективности антиаритмического лечения. С точки зрения противников использования этих режимов, пароксизмы, вызываемые подобным образом, являются неадекватными реальной ситуации, более тяжелыми и трудно купирующимися [24,49]. Было отмечено, что эффективность лечения, подобранная менее агрессивными режимами стимуляции, составила 74%, а при использовании агрессивных режимов-42% [49].

Таким образом, наше заключение об эффективности или неэффективности антиаритмика может зависеть как от использованного метода, так и от выбранных критериев эффективности.

Необходимо также учитывать ситуацию, когда ожидаемо эффективный антиаритмик недоступен для пациента по причинам финансового характера или отсутствует в аптечной сети [35] (для примера приведем положение с дизопирамидом, которое сложилось в последние несколько лет). При этом стремление нацелить больного на «добывание» редких, некупаемых у нас лекарств, по мнению А.В. Недоступа, является деонтологически неверным, так как наличие нескольких десятков таблеток не решит проблему длительного лечения хронически текущей аритмии [37].

Существенно ограничивают возможность использования антиаритмических средств сопутствующие заболевания пациента. Особенно значимым этот фактор становится в старшей возрастной группе, где количество сопутствующих заболеваний значительно возрастает [26,34,35]. По данным О.А.Корнеевой [26], при частой желудочковой экстрасистолии ограничения к назначению антиаритмиков

отмечены более, чем у 20% пациентов в возрасте 60-69 лет, в возрасте 70-79 лет- у 40%, старше 80 лет -почти у 80% больных. У 40% пациентов регистрировалось 3 и более факторов, ограничивающих выбор антиаритмических средств. Причины могут быть:

а) кардиального характера. Это, прежде всего, нарушения проводимости и автоматизма. Корнеева О.А. [26] отмечала сопутствующие нарушения проводимости у пациентов с частой желудочковой экстрасистолией в 50,4% случаев. Особенно серьезные ограничения накладывает синдром слабости синусового узла (СССУ). Характерные для СССУ брадикардия и брадиаритмия нередко чередуются с пароксизмами тахикардии, которая в 80-90% случаев представлена мерцанием или трепетанием предсердий [56]. По данным В.А.Шульман и соавт., при первичном СССУ пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий отмечаются в 57,9% случаев, при вторичном- в 21,13% [58]. Лишь в 20-25% случаев происходит самопроизвольное установление постоянной формы мерцательной аритмии, что расценивается как самоизлечение от СССУ [56]. Использование практически всех антиаритмических средств при СССУ (по некоторым данным, кроме аллапинина [52]) либо

Таблица 6

Эффективность антиаритмических препаратов при желудочковой экстрасистолии при различной длительности приема

Препарат	Длительность приема			
	2 мес	6 мес	12 мес	24 мес
Атенолол	90,9% ²⁶	81,8% ²⁶	54,5% ²⁶	45,6% ²⁶
Антиаритмики I класса	82,6% ²⁶	69,7% ²⁶	32,6% ²⁶	21,7% ²⁶
Антиаритмики I класса +атенолол	100% ²⁶	91% ²⁶	57,6% ²⁶	36,4% ²⁶
Этализин (и кордарон)	90,9% ²⁶	82% ²⁶	45,5% ²⁶	36,3% ²⁶
Этализин, кордарон +атенолол	95,7% ²⁶	91,3% ²⁶	60,9% ²⁶	43,5% ²⁶
Атенолол+дигоксин	100% ²⁶	70% ²⁶	50% ²⁶	50% ²⁶

Таблица 7

Критерии оценки эффективности антиаритмического лечения, предложенные разными авторами

Авторы	Уменьшение количества экстрасистол %		
	в общем	пары	≥3
1.Graboy et al.	50	90	100
2.Michelson et al.	84	75	65
3.Pratt et al.	78	83	77
4.Sami et al.	84	--	--
5.Schmidt et al.	50	90	95
6.Bigger et al.	70	80	90 (до 15 комплексов) 100 (более 15 комплексов)

невозможно вообще, либо лишь в сниженных дозах [36,56,58]. Очень существенны ограничения и у пациентов с гипотонией, постинфарктным кардиосклерозом, особенно с недостаточностью кровообращения, не только из-за возможного снижения инотропной функции миокарда (максимально выраженного при приеме дигопирамида [34]), но и из-за увеличения риска внезапной смерти [71,75,89,96,97] (за исключением кордарона и бета-блокаторов [66,81,95]);

б) некардиального характера. В вышеупомянутом исследовании О.А.Корнеевой [26] ограничения к приему бета-блокаторов в виде хронического бронхита или бронхиальной астмы отмечены в 17,7% случаев, сахарного диабета - в 10%, стенозирующего атеросклероза нижних конечностей - в 10% случаев; патология щитовидной железы, ограничивающая назначение кордарона, отмечена в 26,9%; аденома предстательной железы, при которой требуется осторожность в назначении дигопирамида, в 23,1% случаев.

В процессе подбора антиаритмика или длительного лечения в 5-30% случаев возникают различные побочные реакции, которые требуют его отмены (табл. 4).

Даже в ситуации, когда антиаритмик подобран правильно и высокоэффективен, в значительном проценте случаев со временем происходит снижение его эффективности [26,29]. В клинической фармакологии такое привыкание больного к препарату получило название «**толерантности**» [32,35]. Как видно из таблиц 5 и 6, через 1 год замена антиаритмика требуется практически 30-60% пациентов. К 5-6 году наблюдения практически у всех пациентов с мерцательной аритмией подобранная терапия становится неэффективной [46]. По данным Фремингемского исследования, рефрактерность к нескольким препаратам у пациентов с мерцательной аритмией отмечается в 30% случаев на первом году заболевания и в 80% - к пятому году [65]. Снижение эффективности наблюдается даже у такого сильного антиаритмика, как кордарон. Подобное явление Кушаковский М.С. назвал феноменом «ускользания» аритмии из-под контроля кордарона [29]. По его мнению, период устойчивой активности при мерцании предсердий у этого препарата не превышает 5-8 лет. В связи с этим, автор рекомендует через 3-4 года успешного профилактического лечения заменять кордарон другим активным препаратом. К 3-му году лечения отмечено снижение эффектив-

Таблица 8

Критерии оценки эффективности антиаритмического лечения в зависимости от промежутка времени между двумя холтеровскими исследованиями

Промежуток времени (дни)	Уменьшение количества экстрасистол %		
	в общем	парных	≥3
1-7	63	90	95
8-90	79	94	98
91-365	92	98	98
Более 365	98	99	99

ности пропранолола у 100% пациентов, принимавших его с целью профилактики пароксизмов мерцательной аритмии [3]. В течение 3-х месяцев ускользание из-под действия антиаритмика отмечено у 36,1% пациентов с алкогольной кардиомиопатией и мерцательной аритмией [50]. Вследствие возникшей толерантности, с учетом длительного хронического течения нарушений ритма, один пациент может «перепробовать» едва ли не все антиаритмические средства.

С чем же связана резистентность к антиаритмикам, каковы ее механизмы? Исходная нечувствительность к препаратам может быть связана с:

1. Характером и тяжестью основного заболевания.

Попытки связать эффективность того или иного антиаритмика с этиологией нарушений ритма сердца в литературе не единичны. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения, так как данные различных авторов весьма противоречивы [3,7,22,38,43,61,73].

Антиаритмическая терапия менее эффективна при больших органических изменениях миокарда. Показано, что независимыми предикторами рефрактерности злокачественных желудочковых нарушений ритма к лекарственной терапии являются снижение фракции выброса, аневризма левого желудочка, сопутствующая недостаточность аортального клапана [6,42,57]. При мерцательной аритмии поддержание синусового ритма значительно затрудняется при больших размерах (или объеме) левого предсердия (ЛП) [29,30]. Н.Г.Филатовой предложен алгоритм выбора антиаритмического препарата для профилактики пароксизмов мерцательной аритмии в зависимости от размеров ЛП [55]. Однако для кордарона четкой корреляции между эффективностью препарата и размерами ЛП не выявлено [7,61]. Барт Б.Я. и соавторы отмечают, что такой связи не установлено у пациентов с положительным результатом лечения, но у 71% больных с отсутствием эффекта от приема кордарона размер ЛП превышал 5,5 см [7]. Антонченко и соавт. показано, что увеличение степени фиброза в расширенном левом предсердии у пациентов с пароксизмами мерцания также сопровождается снижением эффективности долговременной профилактической терапии [2]. Имеются указания на резистентность к терапии мерцательной аритмии у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией [8]. При непрерывно рецидивирую-

щем трепетании предсердий, резистентном к профилактической антиаритмической терапии, у ряда молодых больных без явных признаков органического заболевания сердца были выявлены дивертикулы и аритмогенные дисплазии правого предсердия [10].

2. Тяжестью и клиническими особенностями аритмии.

Литературные данные по этому вопросу весьма противоречивы. Имеются сообщения о том, что парные и групповые экстрасистолы (желудочковая тахикардия) подавляются при меньшей концентрации препарата в плазме крови, чем одиночные экстрасистолы [70,92]. Однако эти сведения не согласуются с данными, приведенными в таблицах 1 и 3, из которых следует, что эффективность антиаритмических средств при желудочковой тахикардии значительно ниже, чем при экстрасистолии. Увеличение количества морфологий желудочковой тахикардии и уширение QRS как на фоне синусового ритма, так и на фоне тахикардии являются одними из независимых предикторов рефрактерности к медикаментозной терапии [6,42,57]. Результаты изучения связи между эффективностью антиаритмической терапии, направленной на профилактику пароксизмов мерцательной аритмии, и их тяжестью и частотой также не совпадают у отдельных авторов [7,34,55].

В генезе пароксизмальной формы мерцательной аритмии большая роль отводится вегетативной нервной системе [29,28,69,72,94]. В зависимости от преобладания симпатического или парасимпатического тонуса выделяют вагусную, адренергическую и вагусносимпатическую (или смешанную) форму пароксизмальной мерцательной аритмии [29,28,23,44]. Именно для *смешанной формы* отмечена высокая рефрактерность к антиаритмической монотерапии, что требует назначения комбинаций антиаритмиков (амиодарона с этазином, аллапинином или ритмо-нормом) [23,44].

3. Особенности метаболизма лекарственных препаратов у конкретного пациента.

Выраженность эффекта антиаритмического средства, за редким исключением, прямо связана с его концентрацией в плазме [5,34,35]. На величину оптимальной концентрации влияет ряд факторов [34]:

а) связывание препаратов с белками плазмы и степень этого связывания. Способность связываться с белками плазмы обнаружена у большинства антиаритмических препаратов. Следовательно, концентрация белков (альбумин, бета-липопротеиды, β_1 -кислый гликопротеин), а также веществ, влияющих на скорость связывания антиаритмика с белком (например, свободные жирные кислоты) [35], может влиять на выраженность антиаритмического эффекта;

б) отсутствие или образование активных метаболитов. Известно, что многие антиаритмические препараты (новокаиномид, энкаинид, ритмилон, кордарон, изоптин, хинидин) при биотрансформации в организме образуют метаболиты, обладающие антиаритмической активностью, которая в ряде случаев превосходит активность основного вещества. Таким образом, индивидуальная вариабельность в скорости метаболических реакций (например, быстрое и медленное ацетилирование) может иметь существенное

влияние на выраженность антиаритмического эффекта;

в) клиническое состояние больного, в том числе состояние ряда органов (печень, почки), оказывающих прямое влияние на фармакокинетические характеристики препарата;

г) взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Одновременный прием пациентом других медикаментов может существенным образом изменить фармакокинетику антиаритмика и, таким образом, повлиять на его эффективность. В частности, одновременный прием фенобарбитала, рифампицина, нифедипина может уменьшить эффект хинидина [35].

4. В литературе имеются сообщения, свидетельствующие о возможном участии в рефрактерности к антиаритмической терапии:

а) иммунных механизмов- у пациентов с идиопатической мерцательной аритмией, резистентной к лекарственной терапии, достоверно чаще, чем у здоровых, выявлялись антитела к миозину [84];

б) особенностей метаболизма миокарда- у пациентов с пароксизмальными тахикардиями, миокард которых во время приступа продуцировал неэтерифицированные жирные кислоты, не удавалось подобрать антиаритмическую терапию [48];

в) состояние форменных элементов крови- у пациентов с рефрактерными тахикардиями при флюоресцентной и электронной микроскопии были выявлены аморфные депозиты на поверхности тромбоцитов и изменения гликокаликса, степень которых коррелировала с уровнем чувствительности к лекарственной терапии [63].

Однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Еще менее изученной представляется проблема формирования *толерантности* к ранее эффективному антиаритмику. В доступной литературе специальных исследований на эту тему мы не встретили. Некоторые из возможных механизмов (таких, как прогрессирование основного заболевания, расширение камер сердца, возможное развитие тиреотоксикоза на фоне приема кордарона) [28,29], аналогичны рассмотренным выше при рефрактерности. Однако тот факт, что после перерыва в приеме антиаритмика (в частности, кордарона) [29] в ряде случаев отмечается восстановление чувствительности к нему, заставляет предполагать наличие и других механизмов:

1. Изменение рецепторной чувствительности. Хорошо известны способность *адреноблокаторов* без собственной симпатомиметической активности при длительном применении вызывать повышение плотности β -адренорецепторов (так называемая «апрегуляция»), а также факт уменьшения плотности мест связывания *антагонистов кальция* при продолжительном лечении этими препаратами [35]. Однако для других антиаритмических средств специфические структуры, связывающие препарат и регулирующие функцию каналов, не установлены, так же как и динамика их чувствительности при длительной антиаритмической терапии [34].

2. Возможно, что формирование толерантности связано с выработкой антител к лекарственному препарату (так называемая «иммунность») [35]. Достаточно широко из-

вестен факт использования специфических антител к дигоксину или дигитоксину для лечения гликозидной интоксикации [74,83,85]. В литературе имеются сообщения об обнаружении антител к аймалину (обладающих способностью к перекрестной реакции с хинидином) [78], кордарону [88]. Однако значение этих антител связывается авторами с возникновением побочных реакций антиаритмиков, а не толерантностью к терапии.

Таким образом, медикаментознорезистентные аритмии являются актуальной проблемой кардиологии. В определении этого понятия, его критериях, механизмах формирования лекарственной устойчивости на сегодняшний день больше вопросов, чем ответов.

Попытки лечения медикаментознорезистентных аритмий, подробный обзор которых выходит за рамки данной публикации, сводятся к двум подходам:

А) В течение последних 20 лет активно развиваются **хирургические методы лечения**: криогенные, лазерные, электрические и радиочастотные способы воздействия на проводящую систему сердца, часто дополняемые постоянной электрической стимуляцией сердца в различных режимах или имплантацией кардиовертеров-дефибрилляторов [64,67,82,86,91]. В связи с активным развитием в последнее время катетерной техники такое малоинвазивное вмешательство получает все большее распространение. В ряде случаев возможно проведение и более широких вмешательств: при желудочковых нарушениях ритма у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом-аневризмом с эксцизией аритмогенных зон; при пароксизмальной мерцательной аритмии- операции «коридор» и «лабиринт» [9,64,91].

Б) В литературе имеются указания на то, что использование в комплексной терапии нарушений ритма сердца немедикаментозных методов лечения (**гипербарическая**

оксигенация, лазерное облучение крови) повышает эффективность антиаритмической терапии и замедляет развитие толерантности к антиаритмикам [15,20,25,26].

Нами исследуется возможность использования методов **экстракорпоральной очистки крови** (плазмафереза и гемосорбции) у больных с рефрактерными нарушениями ритма. В литературе имеются единичные указания на то, что применение плазмафереза и гемосорбции у пациентов с инфарктом миокарда и стенокардией в ряде случаев сопровождается антиаритмическим эффектом [1,31,47]. Первое целенаправленное исследование по изучению антиаритмического действия экстракорпоральной очистки крови было предпринято нами [39,40,41]. У пациентов с нарушениями ритма различной этиологии при гемосорбции эффект отмечен в 79,1% случаев, плазмаферезе- в 62,5% случаев: суточное количество экстрасистол уменьшалось более, чем на 75%, приступы мерцательной аритмии прекращались полностью или урежались в 2-3 раза, отмечена их меньшая продолжительность, более легкая купируемость и переносимость. В ряде случаев удалось полностью прекратить лекарственную терапию или уменьшить дозу антиаритмика. Предполагаемыми механизмами такого лечения являются повышение или восстановление чувствительности к антиаритмическим препаратам и коррекция гуморальных аритмогенных факторов [13,14]. Однако длительность эффекта является небольшой и составляет, по нашим наблюдениям, от 0,5 до 16 месяцев (в среднем – около 4 мес), а при повторных курсах не всегда воспроизводится первоначальный хороший результат. Более детальное изложение данных об использовании экстракорпоральной очистки крови в лечении нарушений ритма сердца может явиться предметом специальных публикаций.

Литература

1. Абдуллаев А.А. Роль плазмафереза и плазмасорбции в комплексном лечении больных в остром периоде инфаркта миокарда: дисс. на соиск. уч. ст. док. мед. наук.- М.-1995.
2. Антонченко И.В., Попов С.В., Савенкова Г.М.//Кардиостим-98. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-1998.-№8-С. 53.
3. Антонченко И.В., Савенкова Г.М., Попов С.В. и др.//Progress in Biomedical Research.-1999.-№ 5.-С.65-69.
4. Ардашев В.Н., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма.-М.-1998.-165с.
5. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. Под ред. В.Дж. Мандела. Т. 3.-М.-“Медицина”.-1996.
6. Баканов С.А. Изучение возможностей лекарственного лечения, клиникоинструментальных показателей рефрактерности к антиаритмической терапии и результатов немедикаментозного лечения у больных со злокачественными желудочковыми нарушениями ритма сердца: дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед наук.-Москва.-1994.
7. Барт Б.Я., Смирнова О.Л., Ларин В.Г., Морозовская Л.А.//Кардиология.-1997.-Т.37.-№ 3.-С. 33-36
8. Бокерия Л.А., Борисов К.В.// Кардиостим-98. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-1998.-№8-С. 93.
9. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Ольшанский М.С.//Кардиостим-1995. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-1995.-№4.-Параграф 142.
10. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Свешников А.В.//Кардиостим-1993. Тезисы докладов. СПб.-С. 58.
11. Бомонина Е.В., Соколов С.Ф., Толстов А.Н., Сметнев А.С.//Кардиостим-1993. Тезисы докладов. СПб.-С. 124.
12. Борисова Е.В., Антонченко И.В., Плеханов И.Г., Кандинский М.Л.// Тезисы докладов VI Всероссийского съезда кардиологов.- Росс. кард. ж.-1999.-№4 (приложение).-С. 18.
13. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю.//Рос. Мед. журнал.-2000.-№ 2.-С. 54-56.
14. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю.//Рос. Мед. журнал.-2000.-№ 4.-С. 47-50.
15. Гельгафт Е.Б., Абдуллаев Р.Ф., Бабаева З.М.// Кардиология.-1992.-№2.-С.66-68.
16. Гостева Е.В. Оценка эффективности антиаритмической терапии у больных с экстрасистолией: дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед наук.-Воронеж.-1998.
17. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ.-М.- Медпрактика.-1998.-208с.
18. Джумашева Б.Б., Туленов М.Т., Кошумбаева К.М.// Кардиостим-1993. Тезисы докладов. СПб.-С. 136.
19. Енукашвили Р.Р. Сравнительная оценка эффективности поддерживающей антиаритмической терапии этагизинном, кордароном и хинидином у больных с постоянной формой мерца-

- тельной аритмии после восстановления синусового ритма электроимпульсной терапией: автореф. дисс.... на соиск. уч. ст. канд. мед. наук.-М.-1989.
20. Ерошина В.А.// Кардиология.-1986.-№10.-С.61-65.
21. Иванов С.Ю., Тихоненко В.М.// Кардиостим-2000. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-2000.-№15-С. 47.
22. Казаков Х.А., Курбанов Р.Д., Джалалов Б.З., Киякбаева Е.В.// Кардиология, основанная на доказательствах. Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов.-М.-2000.-С.122.
23. Канорский С.Г., Скибицкий В.В.//Кардиостим-98. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-1998.-№8-С. 57.
24. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А.// Кардиология.-1997.-Т.37.-№ 3.-С.42-46.
25. Капшидзе М.И., Чапидзе Г.Э., Марсашвили Л.А. и др.// Совет. мед.-1991.-№ 4.-С.3-5.
26. Корнеева О.А. Лечение желудочковой экстрасистолии с учетом тяжести ишемической болезни сердца в амбулаторных условиях: дисс. на соиск. уч. ст. кандидата мед. наук.-Москва-1995.
27. Круглый стол. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. Опыт клинического применения антиаритмического препарата ритмонорма (пропафенона)// Кардиология.-1992.-№6.-с.93-101.
28. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение).-СПб.-ИКФ «Фолиант».-1999.-640 с.
29. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика).-СПб.-«Фолиант»-1999.-176 с.
30. Лещинский Л.А., Тюлькина Е.Е. Фармакологическое лечение фибрилляции предсердий. В кн. Егоров Д.Ф., Лещинский Л.А., Недоступ А.В., Тюлькина Е.Е. «Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лечения на пороге XXI века».-Спб.-Ижевск.-М.-1998.-С.15-82.
31. Логачева И.В., Лещинский Л.А., Однопозов И.И., Чернышева Н.Г.//Клиническая медицина.-1998.-№10.-С.29-32.
32. Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н. Клиническая фармакология.-М.-Медицина.-1991.-Т.1.-С.179.
33. Мазур Н.А.// Тер. архив.-1994.-Т.66.-№12.-С.3-6.
34. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий.-М.-Оверлей.-1995.-224с.
35. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.-М.-Медпрактика.-1996.
36. Мешков А.П. Аритмии сердца: диагностика и лечение.-Н.Новгород.-Издательство НГМА.-1999.-134 с.
37. Недоступ А.В. Деонтологические проблемы при лечении мерцательной аритмии. В кн. Егоров Д.Ф., Лещинский Л.А., Недоступ А.В., Тюлькина Е.Е. «Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лечения на пороге XXI века».-Спб.-Ижевск.-М.-1998.-С.182-190.
38. Недоступ А.В. Мерцательная аритмия (Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения): дисс. на соиск. уч. ст. доктора мед. наук.-М.-1987.
39. Недоступ А.В., Панасюк В.В., Болдырев Д.А., Иванов И.И. Экстракорпоральная очистка крови- новый метод лечения мерцательной аритмии. В кн. В кн. Егоров Д.Ф., Лещинский Л.А., Недоступ А.В., Тюлькина Е.Е. «Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лечения на пороге XXI века».-Спб.-Ижевск.-М.-1998.-С.163-170.
40. Недоступ А.В., Рагимов А.А., Царегородцев Д.А. и др.// Материалы Первой Всероссийской конференции «Профилактическая кардиология».-Москва.-2000.-С. 288-289.
41. Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Рагимов А.А. и др.// Кардиология, основанная на доказательствах. Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов.-М.-2000.-С.216.
42. Нестеренко Л.Ю., Баканов С.А., Крутанов Н.Б. и др.// Тер. архив.-1999.-Т.71.-№ 9.-С. 70-76.
43. Олейников В.Э. Совершенствование диагностики и медикаментозной терапии пароксизмальной мерцательной аритмии, наджелудочковых тахикардий, экстрасистолии: дисс. на соиск. уч. ст. доктора мед. наук.-Пенза.-1995.
44. Плеханов И.Г., Борисова Е.В., Антонченко И.В. и др.// Кардиостим-2000. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-2000.-№15-С. 12.
45. Померанцев В.П., Гороховская Г.Н.//Кардиология.-1987.-№11.-с. 115-118.
46. Попов С.В., Антонченко И.В.//Кардиостим-2000. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-2000.-№15-С. 13.
47. Потяженко М.М., Казаков Ю.М., Звягинцева Л.А. и др.// в кн. Нарушения ритма и проводимости. Тезисы докладов-Запорожье.-1990.- С.58-59.
48. Преображенский В.Ю. Обмен катехоламинов и неэтерифицированных жирных кислот в миокарде больных с пароксизмальными тахикардиями: дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук.-Москва.-1989.
49. Савенкова Г.М., Антонченко И.В., Попов С.В.// Тезисы докладов VI Всероссийского съезда кардиологов. Москва.- Росс. кард. ж.-1999.-№4 (приложение).-С. 144.
50. Скибицкий В.В., Канорский С.Г.// Кардиостим-98. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-1998.-№8-С. 13.
51. Сметнев А.С., Гроссу А.А., Шевченко Н.М. Диагностика и лечение нарушений ритма.-Кишинев.-1990.-325 с.
52. Соколов С.Ф., Алиханов Г.Н., Голиков С.П. и др.//Кардиология 1988.-№ 2.- С.46-52.
53. Сулимов В.А.//Кардиология.-1999.-Т.39.-№ 7.-С. 38-41
54. Тюлькина Е.Е., Добрян Е.Н., Иванова А.Е., Лещинский Л.А./ Тезисы докладов VI Всероссийского съезда кардиологов. Москва.- Росс. кард. ж.-1999.-№4 (приложение).-С. 160-161.
55. Филатова Н.Г. Клинические градации пароксизмальной мерцательной аритмии у больных ишемической болезнью сердца: дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук.-М.-1990.
56. Шевченко Н.М., Гросу А.А. Нарушения ритма сердца.-М.-НПП «Контимед».-1992.-144 с.
57. Шлевков Н.Б., Паша С.П., Бакалов С.А. и др.// Кардиостим-2000. Тезисы докладов. СПб.-Вестник аритмологии.-2000.-№15-С. 105.
58. Шульман В.А., Егоров Д.Ф. и др. Синдром слабости синусового узла.-С.-П., Красноярск.-1995.
59. Явелов И.С.// РМЖ.-1998.-Т. 6.-№18.-С. 1160-1169.
60. Яковлева Н.В., Заграй А.А., Соболева В.А., Голицын С.П.// Кардиология.-1996.-№4.-С.37-41.
61. Avram R., Cristodorescu R., Darabantin D. et al. The Medical Treatment of Recurrent Atrial Fibrillation. // Eur. J. C.P.E.-1996.-Vol.133.-N 6.-Suppl.1-P.8.
62. Bigger J.T., Sahar D.J. // Am. J. Cardiol.-1987.-V.59.-P.2E-9E.
63. Bobrov V.O., Havriysh O.S., Kupnovyts'ka I.H.// Fiziol. Zh.-1994.-Vol.40.-N 5-6.-P. 64-70.

64. Bourke J.P., Campbell R.W., McComb J.M. et al. // Heart. -1999.- Vol. 82.-N 2.-P. 156-162.
65. Brignole M. // Heart. - 1998.- Vol. 79.-№ 6.-P. 531-533.
66. Cairns J., Conolly S., Roberts R. et al. // Lancet. -1997.- Vol. 349.- P. 675-682.
67. Calkins H., Yong P., Miller J.M. et al. // Circulation 1999.-Vol. 99.- N 2.-P. 262-270.
68. Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) Investigators. Recruitment and baseline descriptions of patients in cardiac arrhythmia pilot study. // Am. Heart J.-1988.-Vol. 61.-P. 704.
69. Chun J.G., Brodsky M.A., Allen B.J. // Herz. -1993.-Vol. 18.-N 1.-P. 67-75.
70. Conolly S.J., Kates R.E. // Clin. Pharmacokinet. -1982.-V. 7.-P. 206-220.
71. Coplen S., Antman E. et al. // Circulation. -1992.-Vol. 82.-P. 1106-1116.
72. Coumel Ph. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. Atrial fibrillation: mechanism and management. Eds R. N. Falk, P.J. Podrid. -N.Y.-1992.-P. 109-124.
73. Crijns HJG, Van Den Berg M.P., Van Gelder IC et al. // Eur. Heart J.-1997.-Vol. 18.-Suppl. C.-P. 45-49.
74. Eddleston M., Rajapakse S., Rajakanthan et al. // Lancet. - 2000.- Vol. 355.-N 9208.-P. 967-972.
75. Flaker G.C., Blackshear J.L., McBride R. et al. // JACC. -1992.-N 20.-P. 527-532.
76. Giec L., Trusz-Glusa M. // New Engl. J. Med. -1993.-Vol. 329.-P. 445.
77. Gosselink ATM, Crijns HJGM, Van Gelder IC et al. // JAMA. -1992.- Vol. 267.-P. 3289.
78. Habibi B., Bleriot J.P., Pinsard D. et al. // Presse Med. -1983.-Vol. 12.-N 8.-513-515.
79. Hohnloser S. H. Risk/Benefit of Post Cardioversion Antiarrhythmic Drug Therapy. -Report of XXIst Congress of the European Society of cardiology. Session "Arrhythmia". -Barcelona, Spain. -August 28-septembr 1.-1999.
80. Howard P.A. // Ann. Pharmacoter. -1995.-Vol. 29.-N 6.-P. 596-602.
81. Julian D., Camm A., Frangin G. et al. // Lancet. -1997.-Vol. 349.- P. 667-674.
82. Kimman G.P., van Hemel N.M., Jessurun E.R. // Eur. Heart J.-1999.- Vol. 20.-N 7.-P. 527-534.
83. Kurowski V., Iven H., Djonlagic H. // Intensive Care Med. -1992.- Vol. 18.-N 7.-439-442.
84. Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, Lÿvy S. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 1998.-Vol. 9.-N 6.-P. 612-617.
85. Marchlinski F.E., Hook B.G., Callans D.J. // Am. J. Emerg. Med. -1991.-Vol. 9.-N 2.-Suppl. 1.-24-28.
86. Natale A, Newby KH, Pisany et al. // J. Am. Coll. Cardiol. -2000.- Vol. 35.-N 7.-P. 1898-1904.
87. Nygaard T.W., Sellers D., Cook T.S. et al. // J. Am. Med. Assoc. -1986.- Vol. 256.-P. 55-59.
88. Pichler W.J., Schindler L., Stдubli M. // Am. J. Med. -1988.-Vol. 85.- N 2.-197-202.
89. Reimold S.C. Avoiding drugs problems. // Eur. Heart. J.-1997.-N 18.- Suppl. C.-P. 40-44.
90. Reimold S.C., Cantillon C.O., Friedman P.L. et al. // Am. J. Cardiol. -1993.-Vol. 71.-P. 558.
91. Reithmann C., Hoffmann E., Steinbeck G. // Herz. -1998.-Vol. 23.- N4.-P. 209-218.
92. Roden D.M., Reece S.B., Higgins S.B. et al. // Am. Heart. J.-1980.- Vol. 100.-P. 15-22.
93. Schmidt G., Barthel P. // J. Amb. Mon. -1991.-N 4.-P. 43. Цит. по: Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. -М.- Медпрактика. -1998.-С. 111.
94. Schwartz P.J. Paroxysmal atrial Fibrillation and the autonomic nervous system. In Cardiac arrhythmias: the management of atrial Fibrillation. -1992.-P. 1-17.
95. The BHAT Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. // JAMA. -1982.-Vol. 247.-P. 1707-1714.
96. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Increased mortality due to encainide or flecainide in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. // N. Engl. J. Med. -1989.-N 321.-P. 406-412.
97. Waldo A. et al. // Lancet. -1996.-Vol. 348.-P. 7-12.

Поступила 04/11-2000

* * *