

Когда бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора в лечении желудочковых аритмий?

Е.В. Шляхто, Т.В. Трешкур, С.Т. Капанадзе. ФГУ НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Росздрава, Санкт-Петербург.

Резюме

Представлены результаты исследований (ХМ ЭКГ, ВЭМ, проба с нитроглицерином, ЭХОКГ) 48 пациентов с нагрузочными желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций (IV-V по классификации Lown, Wolf), на основании которых доказано участие в аритмогенезе повышенного тонуса симпатического звена вегетативной нервной системы. Это послужило поводом для назначения в качестве патогенетически оправданной антиаритмической терапии селективного бета-адреноблокатора длительного действия бетаксолола. Контрольные исследования показали, что бетаксолол проявил высокую антиаритмическую эффективность при ишемических желудочковых нарушениях ритма (у пациентов с ишемической болезнью сердца), а также при симпатозависимых желудочковых аритмиях некоронарного происхождения.

Ключевые слова: желудочковые аритмии, гиперсимпатикотония, бета-блокаторы.

When are beta-adrenoblocators medicine of choice in the ventricular arrhythmia treatment?

E.V. Shlyakhto, T.V. Treshkur, S.T. Kapanadze. Almazov research institute of cardiology, St.Petersburg.

Resume

48 patients with exercise-simulated ventricular arrhythmia of high gradation (IV-V degree in classification of Lown, Wolf) were investigated (ECG monitor, Bicycle ergometry, test with nitroglycerin, echocardiography). Observed results proved the contribution of increased sympathetical tone in arrhythmogenesis. Selective long-acting beta-blocker betaxolol was admitted as a pathogenic therapy of such conditions. The control studies demonstrated high antiarrhythmic efficacy of betaxolol in the treatment of ischemic ventricular rhythm disturbances in patients with Coronary Artery Disease as well as in hypersympathicotonia-related non-coronary ventricular arrhythmia.

Kew words: ventricular arrhythmia, hypersympathicotonia, beta-blockers.

Проблема желудочковых нарушений ритма – одна из самых актуальных в современной кардиологии, что вызвано широкой распространенностью этих аритмий как у больных с сердечно-сосудистой патологией, так и у лиц, не имеющих изменений в сердце [1, 2, 3, 4]. Желудочковые аритмии (ЖА) не редко отрицательно влияют на гемодинамику, способны ухудшить течение многих заболеваний, и тем самым увеличивают риск внезапной смерти (ВС) [1, 2, 15, 24]. Очевидно, что такие ЖА требуют лечения. Однако, оказалось, что современная антиаритмическая (АА) терапия малоэффективна и может быть даже проаритмогенна [29]. Некоторые исследования показали, что причиной отрицательных свойств АА препаратов является их использование без учета патогенетических механизмов возникновения ЖА и ситуаций, провоцирующих аритмогенез. Экспериментально было доказано, что, например, АА препараты I класса не проявляют своего действия в условиях гиперсимпатикотонии, а при ишемии миокарда их электрофизиологические эффекты на кардиомиоциты и клетки проводящей системы сердца радикально меняются [30, 35]. Это было подтверждено и результатами клинических исследований и послужило поводом для отказа от применения большей части АА средств I класса у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [CAST I, 1989; CAST II, 1992; 29]. Следовательно, актуальным явилось дальнейшее изучение механизмов появления

ЖА и поиск патогенетически обоснованной лечебной тактики. В этой связи увеличился интерес к изучению вегетативной нервной системы (ВНС), как к регулятору ионного обмена клетки и возможному участнику аритмогенеза. Появилось множество работ об отрицательной роли гиперсимпатикотонии как в генезе ишемических ЖА, так и в прогнозе ВС [28, 44, 45].

Были получены сведения, что повышение симпатического тонуса способно провоцировать желудочковую тахикардию (ЖТ) при такой врожденной аномалии, как синдром удлинённого интервала QT. Например, по данным Schwartz P.J. [43] более чем у 50% больных с этой патологией ЖТ, и связанные с ней обмороки, возникают при эмоциональном напряжении и/или ФН. При аритмогенной дисплазии правого желудочка, которая подобно синдрому Romano-Ward имеет аутосомно-доминантный тип наследования, чаще всего ВС наступает также при ФН [40].

Таким образом, в литературе описано много разновидностей ЖА, возникающих или усиливающихся на фоне ФН, т.е. при увеличении адренергических влияний на сердце.

Каким же образом гиперсимпатикотония способствует возникновению желудочковых нарушений ритма?

Оказалось, что усиление симпатического тонуса приводит к активации Gs белка, стимулирующего синтез ц-АМФ. В свою очередь, увеличение ц-АМФ способству-

ет открытию медленных Са каналов и входу Ca^{2+} в клетку [50]. Как активация медленных Са каналов, так и повышение внутриклеточного содержания Ca^{2+} , являются провоцирующими факторами для возникновения триггерных и автоматических ЖА, (идиопатических, парасистолических и, возникающих в острой фазе инфаркта миокарда, устойчивых ЖТ) [4]. Кроме того, инициировать электрическую неоднородность, к возникновению которой приводят, с одной стороны, анатомические особенности иннервации сердца, с другой, повреждение миокарда, может неравномерная симпатическая иннервация [31, 41, 44, 45, 48]. Морфо-функциональные исследования показали, что симпатические нервные окончания в желудочках расположены только в поверхностном эпикарде, в основном, вдоль крупных коронарных артерий [22, 23, 26, 38, 39, 51], за исключением участка выходного тракта правого желудочка, где симпатические аксоны, помимо эпикарда, расположены и в собственно миокарде [32, 34, 42]. Такое неравномерное распределение симпатических нервных окончаний приводит к неомогенному выбросу норадреналина даже в физиологических условиях, а присоединение структурных нарушений в миокарде еще больше усугубляет эту неомогенность [22, 28] и может способствовать возникновению ЖА. Появление зон некроза, фиброза, жировой инфильтрации в сердце приводит к симпатической денервации сердечной ткани. Наиболее часто нарушение симпатической иннервации вызывают трансмуральные и субэпикардальные повреждения миокарда [22, 39, 53]. При этом денервированными оказываются не только измененные, но и интактные зоны сердца, расположенные ниже (апикально) места повреждения [22, 36]. В такой ткани эффективный рефрактерный период немного длиннее, чем в нормальной, но в ответ на стимуляцию катехоламинами в этих очагах происходит более выраженное укорочение эффективного рефрактерного периода, чем в интактном миокарде, т.е. денервированные ткани проявляют гиперчувствительность к адренергическим воздействиям [33].

Таким образом, в настоящее время получено достаточно много доказательств, что повышение симпатического тонуса может способствовать формированию электрической неомогенности миокарда, развитию сложных ЖА и снижению порога фибрилляции желудочков (ФЖ). Естественно, что такое сочетание факторов риска, как гиперсимпатикотония и ишемия при наличии ЖА, прогностически еще более неблагоприятно [10, 15].

Неопровержимо, что бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибируя симпатические влияния на сердце, способны купировать ЖА, провоцируемые гиперсимпатикотонией [10, 16, 17]. Но самое важное, что прием БАБ проявил себя как независимый фактор снижения риска аритмической смерти на 33% у пациентов, участвующих в программе CAST (1992) и во многих других подобных исследованиях [1, 2, 7, 8, 13, 15, 37]. Представляют особый интерес данные исследования ВНАТ (1986), согласно которым пропранолол уменьшил число случаев ВС у больных с ЖА на 28%, а у больных без аритмий – лишь на 16% [16]. Следовательно, антифибрилляторное действие БАБ (способность повышать порог ФЖ) имеет связь с их АА активностью, хотя некоторые исследователи в этом до сих пор сомневаются [7, 9].

Наиболее эффективными и обладающими менее выраженными побочными действиями, являются селективные БАБ. Важным качеством препаратов этой группы является то, что они не влияют на бета-2-адренорецепторы. Следовательно, они не обладают целым рядом побочных действий, характерных для БАБ, и могут быть более широко применены. Однако надо отметить, что в больших дозах кардиоселективность препаратов теряется [12, 13, 16].

Относительно новым (синтезирован в 1982 г.) препаратом этой группы является бетаксолол (локрен, керлон). Бетаксолол (Б) – это липофильный кардиоселективный БАБ без внутренней симпатомиметической активности, не имеющий мембраностабилизирующих свойств, с незначительным эффектом «первого прохождения» через печень и высокой биодоступностью (80–85%). Препарат обладает большим бета-блокирующим действием, чем пропранолол, а по степени уменьшения нагрузочной тахикардии сходен с атенололом [12]. Эффект удлинения интервала PQ у бетаксолола выражен меньше, чем у пропранолола [16]. В остальном степень влияния на электрофизиологические свойства миокарда, ЧСС и АД этих двух препаратов совпадают.

По сравнению с другими селективными бета-1-адреноблокаторами Б оказывает в целом сходное, но менее выраженное воздействие на липиды крови. Препарат не снижает концентрации липопротеидов высокой плотности. Кроме того, он не оказывает влияния на процесс метаболизма глюкозы и на компенсаторные механизмы при гипогликемии [25].

Препарат, заявленный на фармакологическом рынке как антигипертензивное и антиангинальное средство, действительно хорошо зарекомендовал себя в лечении ИБС и гипертонической болезни [19, 20]. Его положительные качества и способность, проникая через гематоэнцефальный барьер, блокировать бета-1-рецепторы нейрональных структур и повышать тонус блуждающего нерва [16], дает основание для его применения у пациентов с симпатозависимыми (ишемическими и некоронарогенными нагрузочными) желудочковыми нарушениями ритма. Тем не менее, этот широко известный БАБ недостаточно представлен как препарат с АА активностью.

Целью исследования было оценить АА эффективность бетаксолола (Б) у пациентов с симпатозависимыми ЖА высоких градаций, как ишемического происхождения (при ИБС), так и некоронарогенных (при различной патологии сердца и без нее).

Материал и методы исследования

В открытом, неконтролируемом исследовании приняли участие 48 больных с нагрузочными желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций.

Помимо общеклинического обследования всем пациентам были проведены: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ (Кардиотехника-4000, “Инкарт”, Санкт-Петербург), пробы с ФН на велоэргометре. Проба с ФН проводилась на вертикальном велоэргометре (“Simens-Elema”) по стандартной методике [11]. Нагрузочные пробы для подтверждения воспроизводимости результатов проводились дважды: в разные дни, в утренние часы после легкого завтрака на

фоне отмены антиангинальных препаратов за 24 часа до исследования. Эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ) проводилось для определения структурно-функционального состояния миокарда на (Vingmed CFM-800, "Sonotron", Германия).

АА эффективность Б оценивалась по результатам ХМ и нагрузочных проб (оценивались количество, характер и продолжительность ЖА). При обработке данных ХМ ЭКГ количество ЖА рассчитывалось на 1 час регистрации для избежания влияния длительности исследования на общее количество ЖА в сутки. Количественные изменения ЖА на фоне лечения считались достоверными (по критериям Bigger): при уменьшении числа одиночных желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) минимум на 70%, парных ЖЭК – на 90%, эпизодов ЖТ – на 100%.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования все пациенты были разделены на две группы.

I группу составили 17 больных ИБС в возрасте от 32 до 71 года (ср. возраст $49,5 \pm 11,5$ лет), среди которых было 12 мужчин и 5 женщин. Критерием включения пациентов ИБС в исследование была стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса, подтвержденная положительным результатом пробы с ФН, на высоте которой регистрировалась воспроизводимая ЖА высоких градаций (IV-V по классификации Lown, Wolf) ишемического происхождения. 4 человека перенесли в прошлом ИМ. У 11 пациентов сопутствующим заболеванием была гипертоническая болезнь II-III стадии. Признаки сердечной недостаточности I-II ф.к. по NYHA были у 5 пациентов.

Жалобы на нарушения ритма во время приступов стенокардии предъявляли лишь треть пациентов I группы (6 человек), остальные аритмию никак не ощущали.

Во II группу были объединены 25 пациентов, у которых аритмия возникала и (или) прогрессировала во время ВЭМ в виде желудочковой бигеминии, появлении парных ЖЭК, неустойчивой ЖТ. У половины (12) больных ЖА отсутствовала в покое. У 3 пациентов ЖА возникала и усиливалась сразу же после прекращения ФН (1-2 мин восстановительного периода).

Среди пациентов II группы было 10 мужчин и 15 женщин от 17 до 62 лет (ср. возраст составил $38,5 \pm 1,5$ года). Из них: 7 человек имели гипертоническую болезнь I ст., 3 – II ст.; 3 – аритмогенную дисплазию правого желудочка; 4 перенесли инфаркт в прошлом; у 6 был выявлен пролапс митрального клапана (у 3 из них гемодинамически не значимый); 5 пациентов имели идиопатические ЖА. У 3 больных наблюдались признаки сердечной недостаточности I-II ст. по классификации NYHA.

Субъективно появление и/или усиление аритмии 9 пациентов из II группы связывали с физической активностью, 3 отмечали возникновение нарушений ритма сразу после выполнения какой-либо ФН. Предобморочные состояния на фоне аритмии возникали у 7 из 25 пациентов, обмороки – у 3. Во всех случаях причиной синкопальных состояний явилось физическое перенапряжение.

Надо отметить, что в целом ЭКГ исследование исходно выявило отклонения от нормы у большей части

больных I и II групп в виде: нарушения проводимости по правой и левой ножке пучка Гиса и ее разветвлений (у 16), умеренно выраженных признаков гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (у 23), увеличения левого предсердия (у 9), неспецифических изменений процессов реполяризации (у 7), отрицательных зубцов Т в отведениях V_2 - V_4 (у 7), рубцовых изменений (у 4). Не было замечено ни одного случая удлинения интервала QT или сочетания блокады правой ножки пучка Гиса с постоянной элевацией сегмента ST.

ЭХОКГ изменения у всех обследованных нами пациентов были умеренно выражены. Ни у кого не было обнаружено больших отклонений от нормальных размеров камер сердца (максимальный размер ЛЖ составил – 5,9 см, правого желудочка – 3,2 см) или стенок ЛЖ (максимальная толщина межжелудочковой перегородки в диастоле – 1,3 см, задней стенки ЛЖ – 1,2 см), фракция выброса была у всех $>55\%$, ни у кого не было значимых нарушений внутрисердечной гемодинамики.

Проба с ФН до лечения Б у всех 17 больных ИБС (I группа) была положительной. В целом по группе толерантность к ФН оценивалась как средняя: $98,0 \text{ Вт} \pm 15,0$, при этом тип реакции АД у большинства был гипертонический. У всех пациентов во время ФН отмечалось возникновение и/или нарастание имеющейся в покое (у 3) желудочковой эктопической активности, что проявлялось в увеличении количества одиночных, парных ЖЭК и/или появлении пароксизмов неустойчивой ЖТ (у 9). В большинстве случаев нарастание желудочковой эктопии происходило параллельно с увеличением степени выраженности депрессии ST во время ФН, что воспроизводилось при повторных тестах.

В рамках этого вопроса необходимо заметить, что в литературе до сих пор не существует четкого понятия ишемических ЖА, поэтому любая желудочковая эктопия у пациентов с ИБС рассматривается как потенциально опасная, ибо считается, что причиной 75-90% случаев ВС больных ИБС являются желудочковые нарушения ритма. В наших публикациях вопросу дифференцирования ЖА у больных ИБС на ишемические и не-ишемические всегда уделялось пристальное внимание. Мы приводили характеристику аритмий, согласно которой ишемическими являются ЖА, возникающие только во время ишемии миокарда, прогрессирующие вместе с ней, воспроизводимые и купирующиеся антиангинальными препаратами. Доказательством, что именно такие аритмии прогностически неблагоприятны, послужил факт регистрации почти 20% случаев ВС у пациентов ИБС и ишемическими ЖА, не получавших адекватной терапии [10]. Эти данные вполне согласуются с результатами других исследователей, которые обнаружили, что в группе больных ИБС и нагрузочными ЖА летальность была в 3 раза выше, чем у больных, не имевших аритмий при ФН [15]. По нашим представлениям эктопический очаг, который активизируется во время ишемии, и, по-видимому, расположен вблизи нее, имеет большую опасность трансформироваться в ФЖ. Есть сведения, что у пациентов с ИБС субстратом для возникновения ЖА из ишемической или перифокальной зоны являются участки миокарда с задержанной желудочковой деполяризацией. Так, в исследовании Corr P.B. и сотр. [цит. из 15] на ишемизированном миокарде ко-

шек in-vitro было показано выраженное нарушение формы потенциала действия, его длительности и пути распространения фронтов де- и реполяризации. В этой же работе было продемонстрировано региональное (в области ишемии) увеличение симпатической активности, что также может не только провоцировать и поддерживать развитие ишемических нарушений ритма, но и способствовать снижению порога ФЖ.

В 4 случаях (из 17), когда ЖА высоких градаций (парные ЖЭК или ЖТ) была единственным критерием для прекращения пробы с ФН и, по сути, опережала другие значимые критерии прекращения теста – клинические или электрокардиографические, выполнялась фармакологическая проба с нитроглицерином (0,5 мг сублингвально). Эффект купирования, индуцированных нагрузкой ЖА, нитратами короткого действия, наряду с повышением толерантности к ФН, на наш взгляд, был еще одним аргументом в пользу ишемического происхождения ЖА.

Критериями прекращения ВЭМ у всех 25 больных II группы в основном явилось появление и прогрессирование желудочковой эктопической активности: появление бигеминии и выраженный подъем АД (> 220 мм рт ст) – в одном случае, парные ЖЭК и усталость – у двух пациентов, возникновение и увеличение количества парных ЖЭК – у 5, достижение субмаксимальной ЧСС с одновременным появлением парных ЖЭК – у 5 и появление эпизодов ЖТ – у 13 пациентов. Ни у кого из пациентов II группы не наблюдались ЭКГ или клинических признаков ишемии миокарда (стенокардия или ишемическая депрессия сегмента ST). Тем не менее, для исключения аритмогенной формы ИБС им были проведены повторные пробы с нитратами короткого действия [10]. Во всех случаях результаты проб были отрицательными, т.е. прием нитроглицерина (0,5 мг) у пациентов II группы не предотвращал прогрессирования ЖА во время повторной ВЭМ. Толерантность к ФН во II группе была выше средней: $135,5 \text{ Вт} \pm 110,0$ при этом тип реакции АД у большинства был также гипертоническим.

Кроме того, нам представилось важным провести оценку изменений вегетативной регуляции сердца с помощью анализа ВСР в покое и во время ВЭМ у больных II группы, что было выполнено у 17 человек. Средние значения показателей ВСР в покое у этих больных составили: средняя длина RR интервала = $0,872041 \pm 0,19$ мс, симпато-вагальный индекс – $\text{НЧ/ВЧ} = 1,898965 \pm 2,21$, НЧ компонент общей мощности спектра = $30,952673 \pm 18,41$ НЕ, ВЧ компонент общей мощности спектра = $27,860152 \pm 21,16$ НЕ.

Анализ ВСР во время выполнения ВЭМ показал, что у всех пациентов с нагрузочными ЖА имело место увеличение НЧ/ВЧ ($r=0,36$, $p<0,01$) и снижение ВЧ компонента ($r=-0,41$, $p<0,01$) общей мощности спектра перед возникновением аритмии на фоне нагрузки. У пациентов II группы с постнагрузочными ЖА выраженное увеличение НЧ/ВЧ ($r=0,39$, $p<0,01$) и снижение ВЧ компонента ($r=-0,45$, $p<0,01$) наблюдались сразу после прекращения ВЭМ перед возникновением аритмии. При этом симпатовагальный индекс – НЧ/ВЧ в восстановительном периоде достигло больших значений, чем во время нагрузки. Причем возникновению нарушений

ритма предшествовало значительное снижение ВЧ компонента общей мощности спектра и увеличение симпатовагального индекса, что указывало на уменьшение вагусного и усиление симпатического тонусов.

Б был назначен всем пациентам в минимальной дозе 5 мг 1 раз в сутки. Больным ИБС (I группа) Б был добавлен к индивидуально подобранной медикаментозной терапии. Пациентам II группы Б был назначен в виде монотерапии.

Через 7 дней после контрольной ВЭМ при недостаточном эффекте дозу Б повышали на 5 мг. Средняя суточная доза Б в I группе составила 10,58 мг, во II – 6,6 мг.

Контроль за терапией проводился на 7 (ВЭМ) и 21-25 день приема Б с помощью повторных ВЭМ и ХМ ЭКГ.

Субъективно улучшение самочувствия на фоне лечения на 7-10 день отметили 15 пациентов I группы и 22 второй. У 5 больных появились слабость, сонливость, небольшое головокружение, вызванные понижением АД ($< 100-115$ мм рт ст) и брадикардией (55-60 уд. в мин). Уменьшение дозы препарата с 10 до 5 мг в сутки (у 4 больных) и с 20 до 10 мг (у одного) привело к исчезновению побочных эффектов при сохранении АА действия.

На фоне терапии Б наиболее показательными были результаты нагрузочных проб.

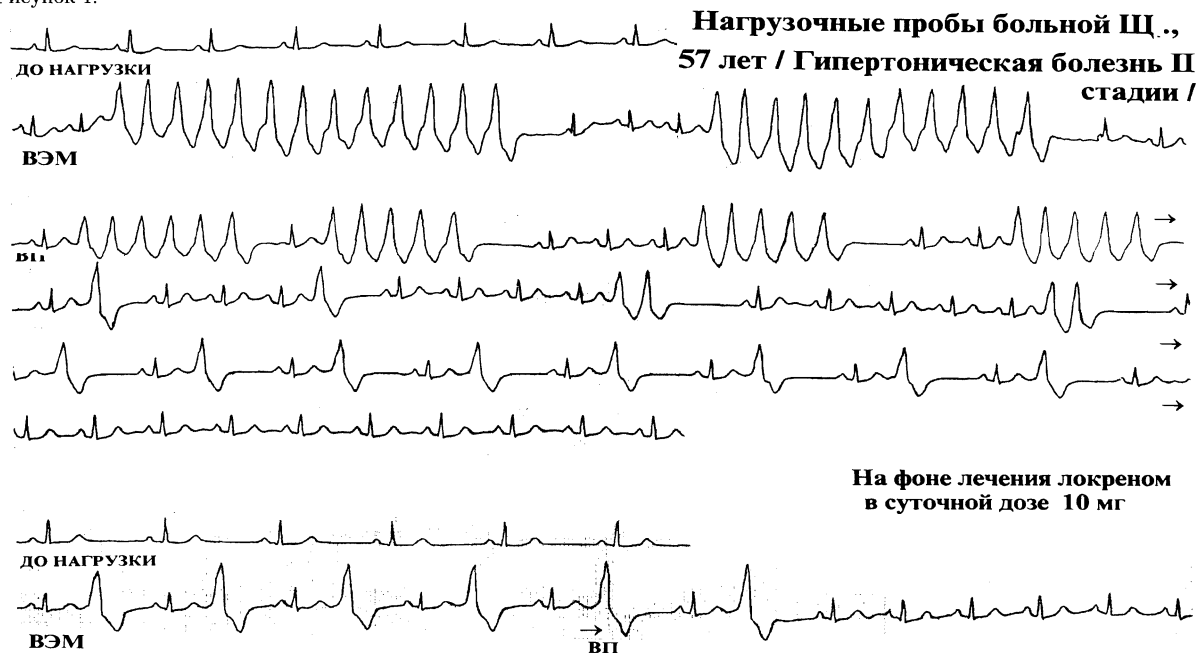
У всех больных I группы на фоне терапии Б достоверно увеличилась толерантность к ФН (в среднем на $45,5 \text{ Вт} \pm 10,0$; $p<0,05$), при этом снизились пороговые ЧСС и АД. Отчетливый АА эффект Б проявился в отношении ЖА, связанных с возникшей во время ФН ишемией, – на фоне терапии ни в одном случае ЖА не послужила критерием для прекращения нагрузки. Отмечено исчезновение неустойчивой ЖТ на 100%, парных ЖЭК – на 90%, и на 85% уменьшилось количество одиночных комплексов. Что касается одиночных ЖЭК, зарегистрированных в покое, то их количество осталось прежним.

Во II группе толерантность к ФН повысилась в среднем на $48,5 \text{ Вт} \pm 14,3$ ($p<0,05$), при этом также снизились пороговые ЧСС и АД. Однако у большинства больных удалось достичь ЧСС, при которой до терапии возникала ЖА. В отношении неустойчивой ЖТ и парных ЖЭК эффект был 100%, количество одиночных эктопических комплексов уменьшилось на 87%. Необходимо отметить, что в одном случае количество ЖЭК покоя увеличилось в 2 раза.

По данным ХМ снижение суточного количества ЖЭК более чем на 75% наблюдалось у большинства (75%) пациентов обеих групп. При этом парные ЖЭК исчезли у всех больных, у которых они исходно регистрировались при ХМ ЭКГ. Эпизоды ЖТ на фоне терапии исчезли у 6 из 7 пациентов. У одной больной с гемодинамически значимым пролапсом митрального клапана ЖТ сохранилась, но длительность и частота эпизодов значительно уменьшились. В качестве примера приводится клинический случай симпатозависимой некоронарогенной ЖТ (рис. 1).

Больная Ш., 57 лет, с ГБ II ст. (с мягкой гипертензией), обратилась с жалобами на эпизоды предобморочного и обморочного состояний неясного генеза, появившиеся у нее в последние 2 месяца. Возникновение обмороков связывала с физическим перенапряжением. Перед обмороком отмечала появление усиленного сердцебиения.

Рисунок 1.



При ЭКГ исследовании была выявлена небольшая гипертрофия ЛЖ. Во время ЭХОКГ был обнаружен гемодинамический незначимый пролапс митрального клапана, толщина стенок ЛЖ была на верхней границе нормы, остальные показатели не отличались от нормы. При ХМ ЭКГ были выявлены лишь 12 одиночных ЖЭК.

Перед началом ВЭМ нарушения ритма отсутствовали, однако на второй минуте первой же ступени (50 Вт) при ЧСС 115 в 1 мин без появления признаков ишемии миокарда у пациентки возникла постоянно-возвратная ЖТ с частотой желудочковых сокращений 170 в 1 мин. После прекращения нагрузки ЖТ сохранялась еще в течение 1,5-2 минут. Всего было зарегистрировано 22 эпизода ЖТ, самый длинный эпизод состоял из 19 комплексов. Больная отмечала появление небольшого головокружения. Купирована ЖТ была с помощью пробы Вальсальвы, после которой эпизоды ЖТ стали короче и постепенно исчезли. ЖТ оказалась воспроизводимой. Прием нитратов не предотвратил появление аритмии при повторной ВЭМ.

Еще одна проба с ФН, проведенная на фоне блокады симпатических влияний на сердце с помощью 10 мг бетаксолола, не спровоцировала ЖТ, несмотря на то, что была достигнута ЧСС, критичная для появления ЖТ (110-115 в 1 мин). На фоне максимальной нагрузки у больной появились только одиночные ЖЭК по типу бигеминии.

Следует отметить, что лишь у одного пациента на фоне лечения Б возникла СА блокада II степени, повлекшая за собой отмену Б, несмотря на хороший эффект.

Итак, под нашим наблюдением находились 48 пациентов (ср. возраст 43.5 ± 8.5 года), у которых на основании клинических данных и результатов исследований (ХМ ЭКГ, ВЭМ, проба с нитроглицерином, ЭХОКГ) были обнаружены нагрузочные желудочковые нарушения ритма высоких градаций (IV-V по классификации Lown, Wolf).

Учитывая, что наиболее эффективной и безопасной может быть только патогенетически обоснованная терапия, оказалось необходимым изучение причин возникновения ЖА и механизмов, регулирующих этот процесс. Для выяснения характера ЖА у больных ИБС (I группа) достаточно было результатов положительных (воспроизводимых) нагрузочных проб, чтобы убедиться в ишемическом их происхождении. Чтобы исключить аритмогенную форму ИБС пациентам II группы были проведены повторные ВЭМ с нитратами короткого действия, а также дана оценка изменений вегетативной регуляции сердца перед возникновением ЖА с помощью анализа ВСР.

Обращало на себя внимание, что ЭКГ и ЭХОКГ практически у всех пациентов, включая лица молодого возраста (от 17 до 30 лет) без признаков патологии сердца и анамнестических данных за перенесенное заболевание, выявили отклонения от нормы. Это, в свою очередь, позволило предположить, что органические изменения являются субстратом для возникновения ЖА. Данное предположение согласуется с результатами ряда других исследований, в ходе которых у практически здоровых лиц, имеющих сложные ЖА, были также обнаружены изменения в сердце [14, 18]. Однако сравнение степени структурных нарушений (размеры камер сердца, стенок ЛЖ, наличие фиброза, пролабирования клапанов) и качественно-количественных характеристик ЖА (по данным ХМ ЭКГ и ВЭМ) у разных больных показал, что в ряде случаев пациенты с менее выраженными изменениями в сердце, или даже без кардиальной патологии, имели ЖА более высоких градаций, чем те, у которых показатели ЭКГ и ЭХОКГ имели более значимые отклонения от нормы. Inoue H., Zipes D.P. [33] также продемонстрировали, что риск появления ЖА и степень их выраженности не коррелируют со степенью структурных изменений миокарда. Наибольший процент ЖА, связанных с ФН, по нашим данным, был выявлен во время ВЭМ исследования (72%). Суточное монитори-

рование ЭКГ оказалось менее информативным в обнаружении симпатозависимых ЖА, что, очевидно, объясняется малоподвижным образом жизни большинства пациентов.

Учитывая то, что при ФН наблюдается усиление симпатического тонуса [21, 52], уже изначально можно было предположить, что нагрузочные ЖА провоцируются гиперсимпатикотонией. Это было удостоверено и результатами анализа ВСП. Мы подтвердили данные других исследователей, что органические изменения миокарда хоть и являются субстратом для возникновения ЖА, но риск появления аритмии и степень ее выраженности не коррелируют со степенью структурных изменений миокарда. Таким образом, мы еще раз убедились, что ВНС играет важную роль в аритмогенезе.

Основываясь на литературных данных о высокой кардиоселективности Б, учитывая практическую его однократового применения (длительность действия 22 ч), было решено использовать препарат в лечении симпатозависимых ЖА (ишемических и некоронарогенных). Контрольные исследования показали, что препарат проявил высокий АА эффект у 75% пролеченных больных. У остальных 25% пациентов также произошло значительное (от 50 до 74%) снижение количества ЖЭК на фоне терапии. Эти данные убедительно показывают, что Б может быть успешно применен (даже в небольших дозах – 5-10 мг/сут) как в лечебных, так и профилактических целях. Предпосылками АА эффективности Б при симпатозависимых (ишемических и некоронарогенных) ЖА являются, по-видимому, следующие его свойства: ослабление прямых аритмогенных и метаболических эффектов катехоламинов во время интенсивной ФН; увеличение доставки O_2 к миокарду; уменьшение накопления ионов Ca в ишемизированных кардиомиоцитах путем блокады бета-адренорецепторов.

Как уже указывалось, продолжается обсуждение АА эффективности БАБ при ЖА. Есть мнение, что невысокая эффективность БАБ может быть обусловлена применением недостаточных доз [31], с чем мы в целом согласны. Но, на наш взгляд, главным образом, АА активность БАБ при ЖА должна оцениваться с учетом участия того или иного звена ВНС в аритмогенезе и условий возникновения аритмии.

Таким образом, при ишемических желудочковых нарушениях ритма, а также при нагрузочных аритмиях некоронарогенного генеза – БАБ препараты выбора. Бетаксолол (локрен, керлон), ингибируя симпатические влияния на сердце, проявляет высокую антиаритмическую активность при симпатозависимых желудочковых аритмиях.

Литература

- Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Санкт-Петербург, «Гиппократ», 1992.
- Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Санкт-Петербург, «Фолиант», 1998.
- Кушаковский М.С. Клинико-электрофизиологические варианты желудочковых тахикардий и возможности распознавания их у больных // Вестник аритмологии. 1993. Т. 1. – №1. – С. 66-71.
- Кушаковский М.С. Идиопатические желудочковые тахикардии (анализ проблемы) // Вестник аритмологии. – 1994. – Т. 3. №3. – С. 5-9.
- Кушаковский М.С., Трешкур Т.В. Об ускоренных парасистолических ритмах и парасистолических тахикардиях // Вестник аритмологии. – 1994. – Т. 2. – №2. – С. 46-52.
- Кушаковский М.С., Трешкур Т.В. Желудочковая парасистолия как фактор риска развития угрожающих аритмий у больных ишемической болезнью сердца. Материалы 1-ой Северо-западной конференции по проблеме внезапной смерти, С.-Петербург, 17-19 апреля 1996 г., С. 84.
- Голицын С.П. Грани пользы и риска в лечении желудочковых нарушений ритма сердца. Сердце, том 1, № 2(2), 2002, С. 57-64.
- Голицын С.П., Савельева И.В., Бакалов С.А. лечение больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможности и ограничения. Кардиология, 1998, № 10, С. 67-74.
- Дошницин В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии. Российский кардиологический журнал, 1999, №1, С. 46-51.
- Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. Вестник Аритмологии, №30, 2002, С. 31-39.
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва 2002.
- Белоусов Ю.Б., Малая И.П. Клиническая фармакология бетаксолола (локрена). «Универсум публишин». – Москва. – 1997.
- Ивлева А.А. б-адреноблокаторы и гипертензия // Новый медицинский журнал. – 1997. – №1. – С. 6-7.
- Конев В.П., Нечаева Г.И., Сиротин А.А., Шилова М.А., Новак В.Г. Внезапная смерть: предшествующая. Судебно-медицинская диагностика // Конференция по проблемам внезапной смерти. – Санкт-Петербург. – 1998. – Тезисы. – С. 5.
- Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца // Издательство «Медицина». – Москва. – 1985. – С. 17-24.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. – Москва. – 1996.
- Трешкур Т.В., Маринец А.В., Большакова О.О., Сычева Ю.А. Эффективность анаприлина в зависимости от генеза желудочковых аритмий // Вестник аритмологии. – 1994. – Т. 3. – №3. – С. 17-20.
- Цыпленкова В.Г., Бескровова Н.Н., Голухова Е.З., Бескровнов Ф.В., Бокерия Л.А. Возможная роль программированной клеточной смерти в возникновении нарушений ритма сердца // I конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ. – Санкт-Петербург. – 1997. – Тезисы. – С. 240.
- Белоусов Ю.Б., Егорова Н.А., Малая И.П. Локрен в лечении артериальной гипертензии и стенокардии // Москва, 2003
- Остроумова О.Д., Ролик Н.Л., Ищенко К.А. Артериальная гипертензия и первичная профилактика инсульта // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, – 2005, №4, – С. 16-20.
- Arai Y., Saul J.P., Albrecht P., Hartley L.H., Lilly L.S., Cohen R.J., Colucci W.S. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise // Am. J. Physiol. – 1989. – v. 256. – P. H132-H141.
- Barber M.J., Mueller T.M., Henry D.P., Felton S.Y., Zipes D.P. Transmural myocardial infarction in the dog produces sympathectomy in noninfarcted myocardium // Circulation – 1983. – v. 67. – P. 787-796.
- Barber M.J., Mueller T.M., Davies B.G., Zipes D.P. Phenol topically applied to canine left ventricular epicardium interrupts sympathetic but not vagal afferents // Circ. Res. – 1984. – v. 55. – P. 532-544.
- Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J.F. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases // Am. Heart J. – 1989. – v. 117. – P. 151-159.
- Benn J.J., Broun P.M., Beckwith L.J. Glucose turnover in type I diabetic subjects during exercise // Diabetes Care. – 1992. – v. 15. – P. 4-6.

26. Blomquist T.M., Priola D.V., Romero A.M. Source of intrinsic innervation of canine ventricles: a functional study // *Am. J. Physiol.* – 1987. – v. 252. – P. H638-H644.
27. Corr P.B., Gillis R.A. Role of vagus nerves in the cardiovascular changes induced by coronary occlusion// *Circulation* – 1974. – v. 49. – P. 89-97.
28. DeFerrari G.M., Schwartz P.J. Autonomic nervous system and arrhythmias// *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1990. – v. 601. – P. 247-262.
29. Domanski M.J., Zipes D.P., Schron E. Treatment of sudden cardiac death: current understandings from randomized trials and future research directions// *Circulation.* – 1997. – v. 327. – P. 2694-2699.
30. El-Sherif N., Scherlag B.J., Lazzara K., Hope R.R. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period 4. Mechanism of action of lidocaine// *Circulation.* – 1977. – v. 56. – P. 395-402.
31. Euler D.E., Nattel S., Spear J.F., Moore N.E., Scanlon P.J. Effect of sympathetic tone on ventricular arrhythmias during circumflex coronary occlusion// *Am. J. Physiol.* – 1985. – v. 249. – P. H1045-H1051.
32. Geis W.P., Kaye M.P. Distribution of sympathetic fibers in the left ventricular epicardial plexus of the dog// *Circ. Res.* – 1968. – v. 23. – P. 165-170.
33. Inoue H., Zipes D.P. Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic// *Circulation* – 1987. – v. 75. – P. 877-881.
34. Ito M., Zipes D.P. Efferent sympathetic and vagal innervation of the canine right ventricle// *Circulation* – 1994. – v. 90. – P. 1459-1468.
35. Jazayeri M.R., Van Wyhe G., Avitall B., McKinnie J., Tchou P., Akhtar M. Isoproterenol reversal of antiarrhythmic effects in patients with inducible sustained ventricular tachyarrhythmias// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1989. – v. 14. – P. 705-711.
36. Kammerling J.M., Barber M.J., Henry D.P., Zipes D.P. Transmural myocardial infarction produces denervation supersensitivity in noninfarcted areas apical to the infarct// *Circulation* – 1984. – v. 70 (suppl II). – p. II125. (abst)
37. Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I., Grau F., Ngoc D.D., Coumel Ph. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients// *Circulation* – 1995. – v. 91. – P. 1512-1519.
38. Martins J.B., Zipes D.P. Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle// *Circ. Res.* – 1980. – v. 46. – P. 100-110.
39. Martins J.B., Zipes D.P. Epicardial phenol interrupts refractory period responses to sympathetic but not vagal stimulation in canine left ventricular epicardium and endocardium// *Circ. Res.* – 1980. – v. 47. – P. 33-40.
40. Peters S., Reil G.H. Risk factors of cardiac arrest in arrhythmogenic right ventricular dysplasia// *Eur. H. J.* – 1995. – v. 16. – P. 70-80.
41. Randall W.C., Kaye M.P., Hageman G.R., Jacobs H.K., Euler D.E., Wehrmacher W. Cardiac dysrhythmias in the conscious dog after surgically induced autonomic imbalance// *Am. J. Cardiol.* – 1976. – v. 38. – P. 178.
42. Randall W.C., Szentivanyi M., Pace J.B., Wechsler J.S., Kaye M.P. Patterns of sympathetic nerve projections onto the canine heart// *Circ. Res.* – 1968. – v. 22. – P. 315-323.
43. Schwartz P.J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions// *Am. Heart J.* – 1985. – v. 109. – P. 399.
44. Schwartz P.J. The rationale and role of left stellectomy for the prevention of malignant arrhythmias// *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1984. – v. 427. – P. 199-221.
45. Schwartz P.J., Billman G.E., Stone H.L. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death// *Circulation* – 1984. – v. 69. – P. 790-800.
46. Schwartz P.J., DeFerrari G.M. Influence of the autonomic nervous system on sudden cardiac death// *Cardiol.* – 1987. – v. 74. – P. 297-309.
47. Schwartz P.J., Priori S.G. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias// In: Zipes D.P., Jalife J., eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co. – 1990. – P. 330-343.
48. Schwartz P.J., Stone H.L. The analyses and modulation of autonomic reflexes in the prediction and prevention of sudden death// In *Cardiac Arrhythmias: Mechanisms and Management*. Zipes D.P., Jalife J., Eds.: – 1985. – P. 165-176.
49. Schwartz P.J., Vanoli E. Cardiac arrhythmias elicited by interaction between acute myocardial ischemia and sympathetic hyperactivity: a new experimental model for the study of antiarrhythmic drugs// *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1981. – v. 3. – P. 1251-1259.
50. Stiles G.L., Caron M.G., Lefkowitz R.J. b-adrenergic receptors: Biochemical mechanisms of physiological regulation// *Physiol. Rev.* – 1984. – v. 65. – P. 661-743.
51. Takahashi N., Barber M.J., Zipes D.P. Efferent vagal innervation of canine ventricle// *Am. J. Physiol.* – 1985. – v. 248. – P. H89-H97.
52. Tulppo M.P., Makikallio T.H., Takala T.E.S., Seppanen T., Huikuri H.V. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise// *Am. J. Physiol.* – 1996. – v. 271. – P. H244-H251.
53. Zipes D.P. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart// *Circulation* – 1990. – v. 82. – P. 1095-1105.
54. Zuanetti G., DeFerrari G.M., Priori S.G., Schwartz P.J. Protective effect of vagal stimulation on reperfusion arrhythmias in cats// *Circ. Res.* – 1988. – v. 61. – P. 429-435.