

Ю.В. ОСЛОПОВА, В.Н. ОСЛОПОВ, И.П. АРЛЕЕВСКИЙКазанский государственный медицинский университет
Казанская государственная медицинская академия

Лечение экстрасистолии

Ослопов Владимир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

42006, г. Казань, ул. Космонавтов, д. 5, кв. 47, тел. 279-64-27, KPVBol@yandex.ru

В статье представлен традиционный подход к лечению экстрасистолии, основанный на клинической характеристике больных и показаниям к применению антиаритмических препаратов (ААП) различных классов, выработанный многолетней клинической практикой. Представлена хорошо известная практическим врачам классификация ААП Вогана Вильямса. Нововведения Сицилианского гамбита предполагают подбор ААП у конкретного больного с Э «как ключ к замку», однако малореальным является определение уязвимого параметра и конкретной клеточной мишени. Авторы предлагают оптимизировать лекарственную терапию Э с позиций исследования промежуточного фенотипа — различных величин скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{AT}$ в мембране эритроцита.

Ключевые слова: экстрасистолия, лечение, классификация, клеточные мембраны.

Y.V. OSLOPOVA, V.N. OSLOPOV, I.P. ARLEEVSKY

Kazan State Medical University

Kazan State Medical Academy

Treatment of extrasystole

The article presents the traditional approach to treatment of extrasystole, based on the clinical characteristics of patients and indications for the application of the AAP different classes, worked out by a long-term clinical practice. A well-known practical physicians classification of AAP Vaughan Williams is presented.

Innovations of Sicilian Gambit supposes selection of AAP for certain patient with extrasystole as «the key to the castle», but is unrealistic definition of a vulnerable parameter and specific cellular target. The authors propose to optimize drug therapy of extrasystole from the position of the study of intermediate phenotypes – different value of speed $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{AT}$ in the erythrocyte membrane.

Keywords: extrasystole, treatment, classification, cell membranes.

Часть I

(традиционный подход, классификация антиаритмических препаратов Вогана Вильямса, нововведения Сицилианского гамбита)

Нарушение ритма сердца является одним из самых сложных разделов клинической кардиологии, в то же время последние десятилетия ознаменовались большими успехами в диагностике и лечении сердечных аритмий. Впечатляющими являются достижения немедикаментозного — хирургического

лечения тахиаритмий: операция «Лабиринт» при фибрилляции предсердий, радиочастотные абляции (катетерные деструкции) дополнительных проводящих путей при пароксизмальных тахикардиях. Иначе дело обстоит с лекарственным лечением экстрасистолии (Э) — этого наиболее часто



встречающегося нарушения сердечного ритма в клинической практике. Считается, что в ту или иную пору жизни Э наблюдается у каждого человека. Выявляемость Э зависит от метода исследования. Так, при однократной записи ЭКГ в группе здоровых лиц она обнаруживается в 1,5-5% случаев. Суточное мониторирование выявляет наджелудочковые Э у 14 — 91 % и желудочковые Э — у 46-89% здоровых лиц (Тихоненко В.М., 1996; Мазур Н.А., 2009).

В настоящее время сложилось представление о том, что клиническое значение Э практически целиком определяется характером основного заболевания, степенью органического поражения миокарда, его функциональным состоянием (Шевченко Н.М., 1996). При органических заболеваниях сердца даже наличие более 10 желудочковых Э в час значительно увеличивает риск внезапной смерти от фатальных желудочковых аритмий, особенно при фракции выброса менее 40%. Известно, что частые предсердные Э, которые в 70% случаев обусловлены органической патологией сердца, могут способствовать развитию фибрилляции или трепетания предсердий, а Э типа Р/Т — инициировать приступы предсердной тахикардии. При отсутствии органических заболеваний сердца Э не представляют опасности для жизни. Последнее обстоятельство часто игнорируется при лечении больных, особенно на амбулаторно-поликлиническом этапе, и выявление Э служит поводом к назначению антиаритмических препаратов (ААП). Между тем наличие нарушений сердечного ритма и, в частности Э, не всегда требует проведения антиаритмической терапии (ААТ), в особенности с помощью ААП.

Показанием к лечению аритмического синдрома является его:

1. Субъективная непереносимость.
2. Отрицательное влияние на гемодинамику. Применительно к Э — это стойкая аллоритмия типа бигеминии, снижающая сердечный выброс на 15-25%, частые одиночные, парные и залповые Э, способствующие развитию недостаточности кровообращения (Гасилин В.С. с соавт., 1977). У лиц с церебральным атеросклерозом на этом фоне могут появиться головокружение, синкопальные состояния, афазия, парезы.
3. Успешная реанимация с устранением фибрилляции или трепетания желудочков. Для профилактики рецидива этих аритмий больным на длительный срок назначают β-адреноблокаторы либо амиодарон. Эффективность других ААП либо не доказана, либо они увеличивают летальность.

ААТ проводится в следующих направлениях:

1. Лечение основного заболевания.
2. Рекомендации по рациональному гуду и отдыху, исключение аутопатогенных влияний (алкоголь, курение, крепкий чай и кофе), нормализация сна, функции желудочно-кишечного тракта; седативные средства и транквилизаторы, некоторые из которых обладают и антиаритмическими свойствами (диазепам, элениум).
3. Использование препаратов «вспомогательной» группы (рибоксин, анаболические средства, возможно, предуктал); указывает, что терапия ААП (кроме дифенина) менее эффективна у больных с гипокалиемией. При сниженной концентрации калия в плазме больные должны принимать внутрь панангин в дозе 1-2 таблетки 3 раза в день либо калий хлорид в дозе 3-4 г в день в растворе томатного или апельсинового сока. Иногда прибегают к внутривенному введению поляризующей смеси или калия хлорида (10-15 вливаний по 20 мл 4%-го раствора в 200 мл 5%-го раствора глюкозы) (Кушаковский М.С., 1998).

4. Довольно часто Э появляются на фоне вегетативной дистонии. В подобных случаях важно уточнить характер «вегетативного крена» (Вогралик В.Г., 1981). При экстрасистолии «покоя» рекомендуется прибегнуть к «фармакологической ваготомии». С этой целью назначают сульфат атропина внутрь в виде 0,1%-го раствора по 5-10 капель 3-4 раза в день, беллоид, беллатаминал, капли Зеленина. При экстрасистолии, развивающейся на фоне повышения тонууса симпатического отдела вегетативной нервной системы (экстрасистолия «эмоций» или «напряжения»), прибегают к «фармакологической симпатотомии». В подобных случаях могут принести пользу β- адреноблокаторы, которые относятся уже к ААП. Наиболее широко используются препараты этой группы, лишенные внутренней симпатомиметической активности (пропранолол, атенолол, метопролол). В известной классификации ААП Vaughan-Williams они образуют II класс. Если описанная выше терапия Э неэффективна, прибегают к другим ААП.

Индивидуальный выбор ААП или других способов лечения аритмий представляет собой чрезвычайно сложную задачу (Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 2007), по представлению С.П. Голицына при использовании ААП в организме развивается «биофизический хаос». При лечении Э практическому врачу приходится делать выбор из большого количества ААП. Судя по литературным данным, в настоящее время в разных странах используется 20-25 ААП и еще более 80 проходят испытания (Мазур Н.А., 1994).

Довольно часто приходится назначать ААП больным с уже имеющимся нарушением проводимости на том или ином уровне, артериальной гипотензией и т.п. Ориентироваться в подобных случаях бывает довольно сложно. Для облегчения решения этих задач можно прибегнуть к предложенной одним из авторов этой работы (И.П. Арлеевский) группировке ААП в зависимости от их влияния на ряд параметров ЭКГ и состояния больного (в нее вошли наиболее широко используемые в нашей стране ААП).

1. Подразделение ААП в зависимости от тропности их эффекта.

- 1.1. ААП, эффективные преимущественно при наджелудочковых аритмиях: верапамил, фениридин (РГ-2)*;
- 1.2. ААП, эффективные преимущественно при желудочковых аритмиях: лидокаин и его аналоги, этмозин, мексилетин, бретилия тозилат, дифенин;
- 1.3. ААП, эффективные при наджелудочковых и желудочковых аритмиях: все остальные.

2. Подразделение ААП в зависимости от их угнетающего влияния на атриовентрикулярную проводимость.

- 2.1. Оказывают выраженное влияние: β-адреноблокаторы, амиодарон, верапамил, этацизин, гилуритмал, соталол, сердечные гликозиды;
- 2.2. Оказывают умеренное влияние: прокаинамид, дизопирамид, лидокаин, пропафенон, этмозин, аллапинин, мексилетин, дифенин, хинидин.

3. Подразделение ААП в зависимости от их угнетающего влияния на внутрижелудочковую проводимость.

- 3.1. Оказывают выраженное влияние: этацизин, этмозин, хинидин, прокаинамид, гилуритмал;
- 3.2. Оказывают умеренное влияние: пропафенон, аллапинин;
- 3.3. Не влияют или почти не влияют на внутрижелудочковую проводимость:

* фениридин в настоящее время проходит клинические испытания

дизопирамид, лидокаин, β-адреноблокаторы, амиодарон, верапамил, мексилетин, дифенин, сердечные гликозиды.

4. *Подразделение ААП в зависимости от их влияния на продолжительность интервала QT.*

4.1. Укорачивают: β-адреноблокаторы, мексилетин, лидокаин, сердечные гликозиды, дифенин;

4.2. Не влияют: аллапинин, этмозин, фениридин;

4.3. Удлиняют: многие ААП, особенно хинидин, прокаинамид, дизопирамид, нибентан, амиодарон.

5. *При нарушениях сердечного ритма, требующих лечения у больных с застойной недостаточностью кровообращения, предпочтение следует отдавать амиодарону или соталолу.*

6. *При нарушениях сердечного ритма у лиц со склонностью к артериальной гипотензии предпочтительно использовать лидокаин, этмозин, аллапинин, амиодарон, боннекор, сердечные гликозиды либо, по соответствующим показаниям, прибегать к электроимпульсной терапии и ЧПЭС.*

7. *При ишемической болезни сердца целесообразно назначать ААП, обладающие не только антиаритмическими, но и ангиангальными свойствами: верапамил, амиодарон, β-адреноблокаторы.*

Для оценки эффективности терапии Э используют два подхода. Первый из них — субъективные и в определенной мере объективные впечатления пациента и врача. Но этот метод очень неточен. Второй подход — использование холтеровского мониторирования ЭКГ (Холтер-ЭКГ). Его проводят до назначения терапии и через определенное время после ее начала. Критерии эффективности при Холтер-ЭКГ: уменьшение общего количества Э не менее чем на 75%, парных Э — на 90%, полное устранение пробежек тахикардии. М.С. Кушаковский (1998) при лечении желудочковой Э считает более приемлемым уменьшение количества Э на 80% для первых суток и на 60% — для 3 суток лечения.

Для оценки эффективности β-адреноблокаторов, хинидина, прокаинамида, дизопирамида, верапамила достаточно 1-2 суток; этмозина, этацизина, аллапинина, дифенина, финлепсина — 3-4 суток; дигоксина — 1 неделя, амиодарона (при достаточной дозе насыщения) — не менее 7 дней (Шевченко Н.М. с соавт., 1990).

Наиболее эффективен в лечении Э амиодарон. Его отличает и достаточно хорошая переносимость, особенно при относительно небольшом сроке применения (3-4 недели). Несколько менее эффективны ААП, входящие в I класс (пропафенон, этацинин, аллапинин), они заметно чаще (приблизительно у 50% больных) оказывают побочное действие. Широко используются и другие ААП. В каждом конкретном случае эффективность ААП оценивается индивидуально.

Следует подчеркнуть, что приведенные данные получены при лечении достаточно больших групп больных, однако индивидуальный ответ больного на тот или иной ААП предсказать невозможно. Мы наблюдали больную с упорной аллоритмией типа бигеминии за счет желудочковых Э в исходе сывороточного миокардита, которой помог только дифенин. Поэтому нередко эффективной ААТ предшествует длительный период проб и разочарований. В попытке сократить этот путь некоторые авторы предлагают прибегнуть к острому лекарственному тесту с регистрацией ЭКГ в течение 12 часов (3 часа до приема препарата и 9 часов после него). Препарат назначается однократно в дозе, составляющей половину среднесуточной дозы. Суточная доза для ритмилена — 600 мг, этмозина — 600-1000 мг, обзидана — 120-480 мг, мексита — 600 мг, хинидина — 800 мг, кинилентина — 500 мг, аллапинина — 75 мг, пролекофена — 150-300 мг.

Препарат считается эффективным при уменьшении количества Э более чем на 70%, по сравнению с контрольным периодом и исчезновении Э высоких градаций (Аднан Абдулла с соавт., 1989). При длительном приеме лекарства может развиться привыкание к препарату, что проявляется в снижении его эффективности. В подобных случаях необходим подбор другого ААП (Дощицин В.Л., 1989).

Монотерапия Э далеко не всегда бывает эффективной. Одним из методов преодоления рефрактерности к ААП является их комбинированное использование. Используют комбинации препаратов, относящихся к I классу (этмозин + хинидин, хинидин или ритмилен + аллапинин; этмозин, аллапинин или хинидин + кордарон). Комбинированная терапия уменьшенными дозами обеспечивает более выраженный антиаритмический эффект у большинства больных и характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с монотерапией (Абдалла Аднан, Мазур Н.А., 1988). В то же время известно, что если эффективность ААП у больных с различными аритмиями сердца при монотерапии составляет 30-60%, то при комбинации ААП эта эффективность становится не намного больше — 40-70%. Поэтому Е.И. Чазов и Ю.Н. Беленков (2004) отмечают: «Обычно не используют комбинации различных ААП, так как это, как правило, не увеличивает эффективности лечения, но приводит к увеличению частоты и выраженности побочных эффектов».

Длительность терапии аритмического синдрома определяется наличием показаний к лечению. Э, как и многие другие проявления тех или иных заболеваний, часто протекает волнообразно. Нередко она исчезает спонтанно. Поэтому по мере улучшения состояния доза ААП постепенно уменьшается вплоть до полной отмены препарата.

При проведении ААТ нередко возникают осложнения, обусловленные ААП. Естественно, за этим нужно внимательно следить, своевременно либо уменьшая дозу, либо вовсе отменяя препарат. Осложнением, свойственным в той или иной мере практически всем ААП, является их аритмогенный эффект (1-19% случаев). Он характеризуется нарастанием тяжести уже имевшегося аритмического синдрома либо появлением новых его проявлений на фоне проводимой ААТ. В большинстве случаев это желудочковая аритмия, крайним выражением которой может быть внезапная смерть от фибрилляции желудочков. Применительно к желудочковой Э предлагаются следующие признаки аритмогенности ААП:

1. Увеличение количества желудочковых Э не менее чем в 4 раза по сравнению с исходным.
2. Увеличение в 10 раз числа парных или залповых желудочковых Э, пробежек желудочковой тахикардии по сравнению с исходными данными.
3. Появление периодов устойчивой желудочковой тахикардии (Velebit V. et al., 1982).
4. Удлинение корригированного интервала QT.

Механизм аритмогенного действия ААП неясен, он не связан с передозировкой препаратов, его развитие предсказать невозможно (Курбанов Р.Д., 1991). При аритмогенных эффектах отменяют используемый ААП или заменяют его другим (Кушаковский М.С., 1998).

До настоящего времени в клинической практике используется классификация ААП, предложенная Воганом Вильямсом (E.M. Vaughan Williams, 1970) и дополненная B. Singh (1972) (введен IV класс ААП) и D. Harrison (1979) (разделение I класса на подклассы А, В и С в зависимости от скорости восстановления натриевых каналов после блокады):

I класс — вещества, блокирующие быстрые натриевые каналы клеточной мембраны, т.е. тормозящие скорость начальной деполяризации клеток с быстрым электрическим ответом («мембраностабилизирующие» ААП):

I A — препараты, умеренно удлиняющие потенциал действия в проводящей системе сердца: хинидин, дизопирамид, прокаинамид;

I B — препараты, не удлиняющие или укорачивающие потенциал действия в проводящей системе сердца: лидокаин, мексилетин, токаирид;

I C — препараты, значительно удлиняющие потенциал действия: пропафенон, флекаинид, этmozин, морацизин;

II класс — вещества, ограничивающие нервно-симпатические воздействия на сердце — β -адреноблокаторы: пропранолол, метопролол, бисопролол.

III класс — вещества, блокирующие главным образом калиевые каналы клеточной мембраны, увеличивающие продолжительность потенциала действия (продолжающие реполяризацию): амиодарон, бретилиум, соталол, ибутилид, нибентан, фениридин (Розенштраух Л.В., Резник А.В., Белошапко Г.Г., 2010).

IV класс — вещества, блокирующие медленные кальциевые каналы клеточных мембран, т.е. тормозящие деполяризацию клеток с медленным электрическим ответом, из которых наиболее часто используется верапамил.

Классификация Вогана Вильямса относительно проста, позволяет в определенной степени предусмотреть возможные побочные эффекты препаратов и предварительно сориентироваться в выборе средств антиаритмической терапии. Однако, как и любая классификация, она имеет ограничения и недостатки. Прежде всего она основана на характеристике эффектов ААП в отношении нормальных тканей сердца. Однако ААП оказывают более сложное влияние, зависящее от типа ткани, наличия или отсутствия ее повреждения и от его тяжести, частоты ритма сердца, мембранного потенциала и целого ряда других факторов. Действие многих препаратов (амиодарон, пропафенон и др.) характеризуется эффектами двух или нескольких классов ААП. Активные метаболиты некоторых ААП оказывают иное действие, чем исходный ААП. Неодинаковыми могут быть ионные механизмы действия препаратов одного и того же класса. Например, в отличие от других препаратов III класса увеличение продолжительности потенциала действия при применении ибутилида обеспечивается не только блокадой выхода ионов калия во время фазы реполяризации, но и замедлением инактивации медленного входа ионов натрия во время фазы плато. И, наоборот, препараты разных классов могут иметь сходные эффекты: ААП I A класса, как и ААП III класса, увеличивают время реполяризации. В настоящее время хлорные каналы начинают рассматривать как новые мишени для кардиотропных средств. И хотя роль хлорных каналов в антиаритмическом действии остается неизвестной, известно, что активация хлорных каналов может приводить к ранним постдеполяризациям при укороченном трансмембранном потенциале и вызывать, таким образом, *torsade de pointes* без видимых изменений интервала QT (Розенштраух Л.В., 2010).

Считается, что классификация Вогана Вильямса сильно упрощает проблему антиаритмического воздействия и тем самым создает ошибочное впечатление о том, что мы знаем об этой проблеме больше, чем мы знаем на самом деле (The Sicilian gambit, 1991). Эта классификация основана на электрофизиологических свойствах препаратов и на вопрос, какому больному конкретно давать тот или иной препарат, эта классификация не отвечает.

В течение последнего десятилетия были получены данные о влиянии на частоту возникновения и рецидивирования нарушений ритма сердца препаратов, не обладающих непосредственными антиаритмическими свойствами. Данное направление лечения аритмий получило название «upstream» терапия — дословно «терапия, направленная против течения», т.е. не лежащая в русле собственно антиаритмического лечения. Одним из наиболее ярких представителей этой группы препаратов являются омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3-ПНЖК) — эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты (ЭПК и ДГК), которые изначально применялись как средство для улучшения липидного обмена. Выяснилось, что ω -3-ПНЖК способны не только снижать уровень триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности, но и могут улучшать функцию эндотелия, стабилизировать клеточные мембраны и, что вероятно, наиболее важно с точки зрения предотвращения возникновения аритмий, способны предотвращать перегрузку кардиомиоцитов кальцием. Помимо этого антиаритмический эффект, по данным различных авторов, может быть обусловлен модификацией синтеза эйкозаноидов, а также состава жирных кислот (ЖК) фосфолипидов мембран, прямым воздействием неэстерифицированных ЖК на миокард, влиянием ω -3-ПНЖК на инозитный липидный цикл и сигнальную систему клеток и положительным влиянием ω -3-ПНЖК на ферменты и рецепторы. В крупном и хорошо контролируемом исследовании GISSI Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico — Prevenzione — исследование использования при инфаркте миокарда, проведенное Итальянской группой) (1999) было показано, что прием этиловых эфиров ω -3-жирных кислот по 1,0 г (Омакор) в течение 3-5 лет у больных, перенесших инфаркт миокарда, привел к снижению риска смерти от любых причин на 21% и к снижению риска смерти от аритмий на 45% (!). Обратим внимание на то, что механизмом антиаритмического действия омега-3-ПНЖК является обогащение мембранных фосфолипидов ЭПК и ДГК. Длинноцепочечные омега-3-ПНЖК встраиваются в клеточные мембраны и изменяют их свойства (Stillwell W., Wassail S.R., 2003). Они влияют на трансмембранные белки-рецепторы, что проявляется нарушением способа связывания их со своими лигандами (Ma D.W. et al., 2004). Изменение состава мембранных жирных кислот влияет на способность мембран-ассоциированных белков взаимодействовать с мембраной и, как следствие, с другими мультибелковыми комплексами, вовлеченными в систему клеточной сигнализации (Li Q. et al., 2005). Внутриклеточные омега-3-ПНЖК также способны функционировать в качестве лигандов для различных ядерных рецепторов, например, рецепторов активации пероксисом (PPAPs) (Deckelbaum R.J. et al., 2006).

W.S. Harris совместно с C. vonSchacky (2004) предложил так называемый «омега-3 индекс»: ЭПК-ДГК в качестве процента от общего содержания ЖК в эритроцитах, который рассматривается в качестве нового фактора риска смертельного исхода от ИБС, особенно фактора риска фатальных аритмий. Важным является также то, что показана корреляция омега-3 индекса (в эритроцитах!) с содержанием омега-3-ПНЖК в миокарде человека (Harris W.S. et al., 2004), и в настоящее время омега-3 индекс утвержден в качестве суррогатной меры уровня омега-3-ПНЖК в миокарде человека; он также отражает статус омега-3-жирных кислот в наиболее жизненно важных органах (Харрис У.С., 2009). Сравнивая омега-3 индекс с известными факторами риска внезапной аритмической сердечной смерти, Zheng Z.J. et al. в исследовании «Sudden cardiac death in the United States (1998)» и Kannel W.B. et al. в исследовании «Sudden coronary death in women» (1998) заключают, что

«в случае внезапной сердечной смерти по причине аритмий (которая составляет около половины всех случаев смертельных исходов от ИБС и является первым и последним симптомом ИБС примерно в 1/3 случаев) омега-3 индекс может обладать большей информативностью по сравнению с остальными известными факторами риска». Современные рекомендации относят ω -3-ПНЖК важное место в профилактике внезапной, сердечной смерти.

Новым шагом вперед в лечении сердечных аритмий и в частности Э, явилась концепция Сицилианского гамбита (1991-2004 гг.) — концепция патофизиологического подхода к диагностике и медикаментозной терапии аритмий, основанная на создании открытой и постоянно обновляемой базы данных, которая содержит информацию о механизмах развития аритмий и электрофизиологических механизмах действия ААП. В основе Сицилианского гамбита лежит точное понимание электрофизиологических механизмов 18 видов наджелудочковых и желудочковых аритмий и действия современных наиболее распространенных антиаритмических препаратов.

Лечить аритмию, согласно положениям Сицилианского гамбита, предлагается, определив уязвимый параметр, — то электрофизиологическое свойство, воздействием на которое можно прервать аритмию, и оценив, какова при этом клеточная мишень, т.е. белки ионных каналов, воздействуя на которую, влияют на уязвимый параметр. Применительно к аритмиям, развивающимся по механизму re-entry, а Э в подавляющем большинстве запускается механизмом re-entry, важно определить так называемый возбудимый мостик, или зазор, т.е. расстояние между «хвостом» рефрактерности и «головой», т.е. фронтом, волны возбуждения. При коротком возбудимом мостике (малом зазоре) уязвимым параметром является рефрактерность, которая для прерывания волны re-entry должна быть увеличена. Это необходимо для того, чтобы «столкнуть» «хвост» рефрактерности с «головой» волны возбуждения (столкновение заднего и переднего фронтов циркулирующей волны), что таким образом прерывает циркуляцию волны возбуждения.

При циркуляции волны возбуждения с длинным возбудимым мостиком (большим зазором) уязвимым параметром является проведение, которое должно угнетаться. Фармакологические воздействия должны быть направлены на зону односторонней блокады, которая должна стать зоной двусторонней блокады, и тогда re-entry прекратится. Другими словами, необходимо ухудшить проведение импульса в ретроградном направлении, что прервет его круговое движение импульса. В этом случае мишенями должны быть ионные каналы, ответственные за одностороннюю блокаду. К двусторонней блокаде и прекращению re-entry может привести уменьшение калиевой проводимости. К аналогичному результату может привести воздействие на так называемые щелевые контакты (gap junction), или коннексоны, — области взаимодействия 2 кардиомиоцитов. Коннексины — белки, формирующие щелевые контакты, являются новыми мишенями для кардиотропных средств (экспериментальные исследования в этом направлении в настоящее время проводятся в Японии). Если же аритмия реализуется через ранние постдеполяризации, т.е. обусловлена триггерной активностью, то в одном из вариантов такого механизма уязвимым параметром является сама триггерная активность, которая должна быть угнетена. Терапевтическим выбором для подавления ранних постдеполяризаций является блокирование входящих токов. Мишенью является блокирование Na-тока $[I_{Na}]$, блокирование Ca-тока большой проводимости $[I_{Ca-L}]$. Лекарственными препаратами в этом случае являются кальциевые

блокаторы, блокаторы Ca- и Na-каналов, а также препараты магния.

Естественно, что для определения уязвимого параметра и клеточной мишени необходимы специальные электрофизиологические исследования. И хотя считается, что нововведения Сицилианского гамбита позволяют подбирать антиаритмическую терапию как «ключ к замку», тем не менее в реальной практике они малореализуемы. Сложность заключается также и в том, что при одном и том же механизме аритмии могут быть разные уязвимые параметры (Голицын С.П., 2010). В этом контексте уместно привести высказывание некоторых отечественных ученых. Н.А. Мазур (2009) отмечает, что ААП различных классов классификации Вогама Вильямса «имеют также и некоторые общие свойства». Поэтому предпринимаются попытки создания другой классификации. Но они пока не имеют, как, например, «Сицилианский гамбит», практического значения, т.к. просто представляют собой описание всех изученных свойств препаратов». Б.И. Шулушко и С.В. Макаренко (2009), характеризуя «Сицилианский гамбит», также считают, что «с помощью таблиц можно подобрать ААП с учетом как его фармакологических свойств, так и механизма нарушения ритма. Однако распространения данная схема не получила».

Итак, нарушения ритма рассматриваются в зависимости от механизма возникновения, локализации источника возбуждения, клинической характеристики. Эти факторы определяют клиническую значимость аритмий и выбор методов лечения, хотя электропатофизиологические механизмы аритмий определяются лишь гипотетически. Подчеркнем, что врач не знает, какие каналы дефектны у конкретного больного с Э и каким электропатофизиологическим механизмом запускается Э (re-entry или триггерная осцилляционная активность), и он не может это определить в реальной клинической практике, поэтому подбор ААП с позиций их влияния на те или иные каналы клеточной мембраны, так же как и на механизм возникновения Э, продолжает оставаться почти полностью эмпирическим. Е.И. Чазов (2000) справедливо подчеркивает, что, «несмотря на явные успехи в аритмологии, мы стоим в этом плане в начале пути».

Каким должен быть идеальный антиаритмический препарат? В этом плане можно привести слова B.N. Singh и R.La zzara, которые во введении к материалам одного из симпозиумов по фармакотерапии сердечных аритмий отметили следующее: «...поиск более эффективных и безопасных препаратов, способных предупреждать внезапную аритмическую смерть, будет продолжаться. Эти препараты должны обладать множественными эффектами, среди которых гомогенное удлинение реполяризации миокарда, модулированное снижением симпатической и усилением парасимпатической активности при отсутствии или минимальном проявлении аритмогенности и отрицательного инотропного действия». Такой препарат еще не создан, да и вряд ли когда-нибудь будет создан. Используя метафору, скажем, что при назначении лекарственной ААП практическому врачу постоянно приходится выбирать, образно говоря, между Сциллой и Харибдой, — Сциллой ухудшения состояния больного в связи с теми заболеваниями и функциональным состоянием миокарда, при которых возникла Э, и Харибдой побочного и особенно проаритмогенного влияния самих ААП, предсказать развитие которого очень сложно. В этой ситуации оправдан поиск способа наиболее рационального применения имеющихся ААП.

Во II части нашей статьи мы представим материал о новом подходе к выбору антиаритмического препарата на основе изучения генетически детерминированного функционального состояния мембраны клетки.



ЛИТЕРАТУРА

1. Мазур Н.А. Практическая кардиология. – М.: Медпрактика-М, 2009, – 616 стр.
2. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Кардиология: клинические лекции. – М.: АСТ: Астрель, 2008. – 765 с.
3. Candell-Riera J., Figueras J., Valie V. et al. Right ventricular infarction. Relationships between ST segment elevation in V₄R and hemodynamic, scintigraphic and echocardiographic findings in patients with acute inferior myocardial infarction. – Am. Heart J., 1981. – V. 101. – P. 281.
4. Wenger N.K., Mock M.B., Ringqvist I. Ambulatory electrocardiographic recording. – Chicago: Year Book Med. Publ., 1981. – 456 p.
5. Goldberger A.L. Myocardial infarction. Electrocardiographic differential diagnosis: 3-rd ed. – St. Louis: Mosby, 1984. – 336 p.
6. Wagner G.S. Marriot's practical electrocardiography. 9-th ed. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. – 434 p.
7. Шевченко Н.М. Основы клинической электрокардиографии. Квалификационные тесты по интерпретации ЭКГ. М.: Оверлей, 1994. – 156 с.
8. Дощицин В.Л. Клиническая электрокардиография. – М.: Медицинское информационное агентство, 1999. – 373 с.
9. Люсов В.А., Волков Н.А., Гордеев И.Г. Инфаркт миокарда. В кн.: Руководство по кардиологии: Учебное пособие в 3 т. / под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Т. 1 – С. 514-515.
10. Абдалла Аднан, Мазур Н.А. Опыт комбинированного применения антиаритмических препаратов I и III групп больных с рефракторными к терапии аритмиями // Кардиология, 1988. – № 3. – С. 51-54.
11. Абдалла Аднан, Мазур Н.А., Иванова Л.А. Применение комбинаций антиаритмических препаратов у больных с рефракторными аритмиями // Кардиология, 1988. – № 2. – С. 42-46.
12. Абдалла Аднан, Мазур Н.А., Сумароков А.Б. Антиаритмическое действие пролекофена у больных с экстрасистолией в сравнении с другими антиаритмическими средствами // Кардиология, 1989. – № 10. – С. 97-99.
13. Вогралик В.Г. Фармакотерапия в кардиологии – стратегия и тактика. Горький, 1981. – 209 с.
14. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: БИНОМ, 2007. – 856 с.
15. Гасилин В.С., Романов А.И., Быков И.И., Палий В.И. Дифференцированная терапия и профилактика аритмий при инфаркте миокарда // Кардиология, 1977. – № 4. – С. 5-9.
16. Дощицин В.Л. Принципы и тактика лечения аритмий сердца // Кардиология, 1989. – № 10. – С. 125-128.
17. Курбанов Р.Д. Сравнительная характеристика аритмогенного действия антиаритмических препаратов // Кардиология, 1991. – № 2. – С. 92-95.
18. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб, 1998. – 638 с.
19. Мазур Н.А. Сравнительная оценка эффективности лечения антиаритмическими препаратами // Тер. архив, 1994. – № 12. – С. 3-6.
20. Шевченко Н.М., Гросу А.А., Олишевко С.В. Экстрасистолия // Кардиология, 1990. – № 8. – С. 109-111.
21. Velebit V., Podrid P., Lown B. et al. Aggravation and Provocation of Ventricular Arrhythmias by Antiarrhythmic Drugs. Circulation, 1982, 65, M9 2. – P. 886-894.
22. Розенштраух Л.В., Резник А.В., Белошапко Г.Г., Юшманов А.В., Федоров В.В., Голицын С.П., Соколов С.Ф., Майков Е.Б., Чазов Е.И. Экспериментальное электрофизиологическое исследование нового антиаритмического препарата III класса фениридина (РГ-2). II-я российская научно-практическая конференция «Здоровье человека в XXI веке». Казань, 2010. – Том I. – С. 43-51.
23. The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Circulation, 1991. – V. 84. – P. 1831-1851.
24. Vaughan Williams E.M. Clas Classification of antiarrhythmic action / Williams E.M. Vaughan, ed. Handbook of Experimental Pharmacology: Antiarrhythmic Drugs. – Berlin: Springer-Verlag, 1989. – P. 45-76.
25. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E in 11,324 patients with myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354: 447-55.
26. Stillwell W., Wassail S.R. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. Chem PhysLipids 2003; 126: 1-27.
27. Li Q., Wang M., Tan L., Wang C., Ma J., Li N., Li Y., Xu G., Li J. Docosahexaenoic acid changes lipid composition and interleukin-2 receptor signaling in membrane rafts. J Lipid Res 2005; 46: 1904-13.
28. Deckelbaum R.J., Worgall T.S., Seo T. n-3 fatty acids and gene expression. Am J Clin Nutr 2006; 83: 1520S-5S.
29. Harris W.S., von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? Prev Med 2004; 39: 212-20.
30. Zheng Z.J., Croft J.B., Giles W.H., Mensah G.A. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. Circulation 2001; 104: 2158-63.
31. Kannel W.B., Wilson P.W., D'Agostino R.B., Cobb J. Sudden coronary death in women. Am Heart J 1998; 136: 205-12.
32. Шулушко Б.И. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней / Шулушко Б.И., Макаренко С.В. // СПб.: ООО «Медкнига ЭЛБИ-СПб», 2009. – 699 с.

Часть II

Во II части работы представлен подход к оптимизации лекарственной терапии Э с позиций изучения генетически детерминированного функционального состояния мембраны клетки — скорости Na⁺-Li⁺-противотранспорта в мембране эритроцита.

В настоящее время для характеристики состояния клеточной мембраны как в клинической практике, так и в экспериментальных исследованиях, используется один из механизмов транспорта ионов — облегченная диффузия Na⁺ в мембране клетки путем определения максимальной скорости

сти Na⁺-Li⁺-противотранспорта (Na⁺-Li⁺-ПТ) в мембране эритроцита (Canessa M., 1980). Na⁺-Li⁺-ПТ на 80% генетически детерминирован и, хотя физиологическое и биофизиологическое значение Na⁺-Li⁺-ПТ, так же как и белковый состав переносчика и ген/гены, которые кодируют его работу, неизвестны, скорость Na⁺-Li⁺-ПТ может рассматриваться как интегральный показатель, характеризующий структурно-физиологическое состояние мембраны клетки.

В связи с этим мы считаем логичным оценить эффективность ААП с позиций функционального состояния клеточной

мембраны в том понимании этого вопроса, которое представляет мембранная концепция гипертонической болезни (ГБ) Ю.В. Постнова. Согласно этой концепции в основе ГБ лежат так называемые мембранные нарушения (или «мембранный дефект») — генетически детерминированные нарушения структуры и функции клеточной мембраны, имеющие место в клетках как возбудимого (в том числе в кардиомиоцитах), так и главным образом невозбудимого типов. Главным нарушением является перегрузка клеток ионами свободного цитоплазматического Ca^{2+} . Для обеспечения жизнеспособности клетки в условиях ее хронической перегрузки Ca^{2+} в клетке возникает состояние переключения, так называемый ресетинг, описанный Ю.В. Постновым (1987), однако точный механизм ресетинга до конца не раскрыт. Тестируются же мембранные нарушения по большому величине скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$ в мембране эритроцита — более 390 микромолей Li на 1 литр клеток (эритроцитов) в час (мкМ Li).

Негауссовское распределение величин скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$ как в общей популяции, так и при различных заболеваниях, предполагает полигенное влияние на величину скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$. С позиций биометрии это побуждает к использованию квантильного (квартильного — т.е. деления на 4 части — 4 равные площади под кривой распределения признака) анализа распределения величин скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$ в мембране эритроцита. Нашими ранними исследованиями (В.Н. Ослопов, 1995), а затем в соавторстве с Э.З. Якуповым (1997), Д.Р. Хасановой (1999), А.Т. Заббаровой (1999), О.В. Булашовой (2003), О.В. Богоявленской (2004), Н.Р. Хасановым (2000, 2010), Д.И. Абдулганиевой (2003), Е.В. Ризвановой (2006), Р.Р. Набиуллиной (2007), Ю.Н. Ахметвалеевой (2007), Р.Г. Ганеевой (2010), Х.М. Вахитовым (2000, 2010), М.А. Макаровым (2010) и другими учеными (исследованиями как популяционными, так и клиническими) была продемонстрирована эффективность использования квартильного анализа для изучения взаимосвязи между факторами риска развития, клиническими особенностями заболеваний, главным образом сердечно-сосудистыми, и их курательностью. Другими словами, было показано, что больные, имеющие разные величины скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$, т.е. относящиеся к разным квартилям скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$, имеют разные клинико-генотипические характеристики и по-разному отвечают на лекарственную терапию, в частности гипотензивную. При этом современными генетическими исследованиями доказана принципиальная общность структурно-функциональных характеристик мембраны клеток различного типа, что позволяет данные, полученные на эритроцитах (электронезбудимых клетках), «переносить» на другие клетки, в том числе на кардиомиоциты (Розенштраух Л.В., 2010).

В связи с этим представляются теоретически оправданными ожидания различий в получении эффекта от антиаритмических препаратов, влияющих на мембрану клетки, обладающих мембраностабилизирующим действием, блокирующих вход Na^+ , вход Ca^{2+} в клетку, выход K^+ из клетки, блокирующих адrenoрецепторы в клеточной мембране у больных с Э, имеющими мембранные нарушения и без таковых, тестируемые по величине скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$ в мембране эритроцита (фактически относящихся к разным квартилям скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$ в мембране эритроцита).

Функциональное состояние клеточных мембран оценивали по максимальной скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$ в мембране эритроцита по методу М. Canessa (1980), заключающемуся в измерении обмена внутриклеточного лития, в загруженных этим ионом клетках, на внеклеточный натрий и магний из среды инкубации. Забор крови для определения скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$ в мембране эритроцита осуществляли утром (не позднее 9 часов)

в количестве 3 мл посредством венепункции — самотеком в пластиковые пробирки, смоченные натрий-фосфатным буфером с гепарином. Содержимое перемешивали и пробирки транспортировали в контейнере при температуре тающего льда ($t=0^\circ\text{C}$) в лабораторию клеточных мембран кафедры пропедевтики внутренних болезней Казанского государственного медицинского университета. Исследование начинали сразу после транспортировки (не позднее одного часа после забора крови).

Ход исследования:

- Отделение эритроцитов проводили путем их осаждения на рефрижераторной центрифуге с вертикальным ротором (при 3000 g) при $0-2^\circ\text{C}$ в течение 5 минут. Плазму и лейкоциты удаляли путем отсасывания. Промывание эритроцитов производили дважды трехкратным объемом холодной (температура тающего льда) среды А следующего состава (мМ): 75 — MgCl_2 ; 85 — сахарозы; 10 — глюкозы; 10 — Hepes-tris (pH 7,4) при тех же условиях осаждения.

- Прединкубацию — нагрузку эритроцитов литием — осуществляли в среде, содержащей изотоническую концентрацию LiCl , где при заблокированной убаином Na^+-K^+ -АТФазе натрий в эритроцитах замещался на литий. Прединкубация продолжалась 3 часа при 37°C с периодическим автоматическим встряхиванием (шейкированием) — каждые 15 минут по 15 секунд.

- Промывание эритроцитов для удаления наружного лития производили четырехкратным объемом среды А при $0-2^\circ\text{C}$ 4 раза.

- Инкубацию (ключевую часть исследования) производили путем переноса упакованных эритроцитов (по 0,1 мл) в 1 мл среды Б (фактически это среда А, но с добавлением 0,1 мМ убаина) и в 1 мл среды В (среда, содержащая (мМ): 150 — NaCl , 10 — глюкозы, 10 — Hepes-tris (pH 7,4), 0,1 — убаина). Инкубация продолжалась 60 минут при 37°C с периодическим шейкированием.

- Определение концентрации лития. Содержание Li в конечном супернатанте (в среде Б (магниевого) и в среде В (натриевого)) регистрировали методом атомной абсорбционной спектrophотометрии в эмиссионном режиме. Атомную абсорбционную спектrophотометрию осуществляли на атомном абсорбционном спектrophотометре СА-455 (г. Казань) в лаборатории спектrophотометрии на кафедре медицинской и биологической физики Казанского государственного медицинского университета (зав. кафедрой — член-корреспондент РАН, профессор Е.Е. Никольский). Программа измерения концентрации лития в исследуемом растворе в эмиссионном режиме состояла в сравнении интенсивности светового потока эталонного раствора известной концентрации с интенсивностью светового потока исследуемого раствора.

Вычисление конечного результата. Конечный результат — максимальная скорость $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$ в мембране эритроцита в микромолях Li на литр клеток (эритроцитов) в час (в дальнейшем для краткости обозначенная как мкМ Li) — определялась как разность между концентрациями лития в среде, богатой натрием (А Na), и в среде, свободной от натрия, — в магниевой среде (А Mg), через 60 минут инкубации по формуле: скорость $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ} = (\text{A Na} - \text{A Mg}) \times \text{K}$, где K (коэффициент) = 33.

Границы квартилей (КВ) распределения величин скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$ для русско-татарской организованной популяции были определены нами ранее (Ослопов В.Н., 2006) и составили: I КВ 38-203, II КВ 204-271, III КВ 272-345, IV КВ 346-730 мкМ Li .

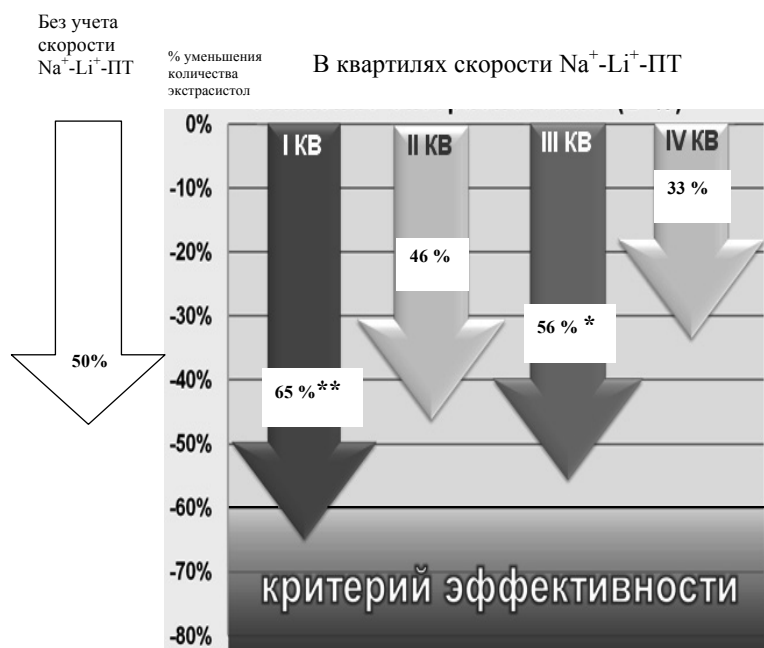


Рис. 1.
Суммарный антиаритмический эффект от всех ААП в отношении всех экстрасистол без учета скорости Na⁺-Li⁺-ПТ и в квартилях скорости Na⁺-Li⁺-ПТ

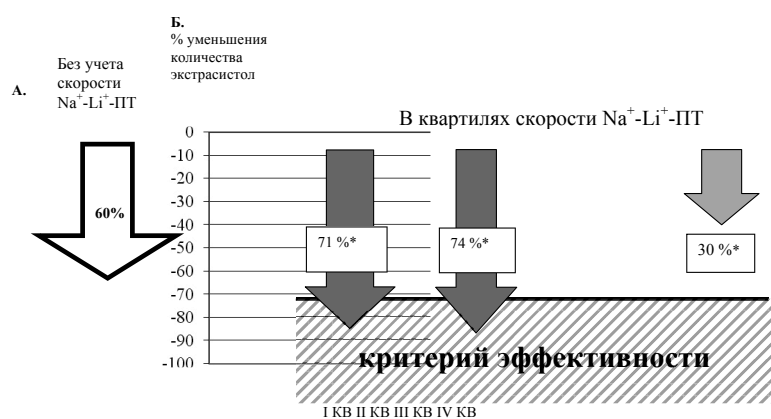


Рис. 2.
Антиаритмическая эффективность пропafenона в отношении желудочковых экстрасистол
А. Без учета скорости Na⁺-Li⁺-ПТ
Б. В квартилях скорости Na⁺-Li⁺-ПТ

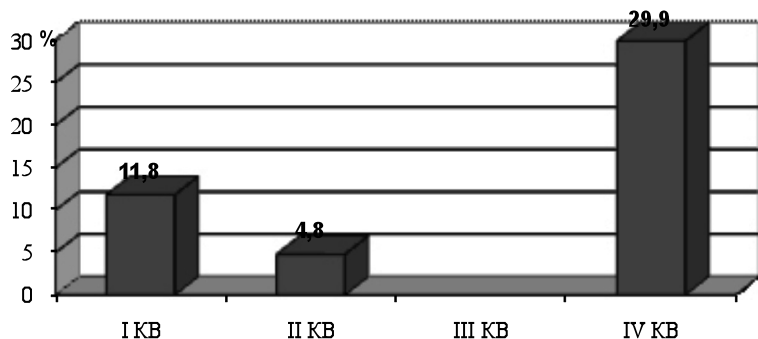


Рис. 3.
Удлинение QTc (в %) у больных с желудочковой экстрасисталией различных квартилей скорости Na⁺-Li⁺-ПТ на фоне приема пропafenона

Условно можно принять, что I KB соответствует низкой скорости Na⁺-Li⁺-ПТ, II KB — средней, III KB — умеренно высокой, IV KB — высокой скорости Na⁺-Li⁺-ПТ в мембране эритроцита. При этом мембранные нарушения (так называемый мембранный дефект, по Ю.В. Постнову) соответствуют величинам высокой скорости Na⁺-Li⁺-ПТ — скорости IV квартиля Na⁺-Li⁺-ПТ (т.е. 346-730 мкМ Li).

При лечении Э больным назначались следующие препараты в суточной дозе: ААП I класса — пропafenон 450 мг, ААП II класса — метопролол 100 мг, ААП III класса — амиодарон 600 мг, ААП IV класса — верапамил 120 мг. Оценка эффективности антиаритмической терапии проводилась путем подсчета количества Э, приходящихся на одного больного в сутки, до начала терапии и фоне проводимой терапии (через 1 неделю от начала терапии) посредством Холтеровского мониторирования ЭКГ (Холтер-ЭКГ).

Сначала была проанализирована эффективность антиаритмической терапии суммарно у всех больных с экстрасисталией.

При исследовании «суммарного» эффекта от всех ААП у всех больных с Э без учета скорости Na⁺-Li⁺-ПТ выявлено снижение общего количества Э после лечения на 50% (p = 0,0001) (рис. 1). При исследовании «суммарного» эффекта в квартилях скорости Na⁺-Li⁺-ПТ наибольший эффект достигался у больных с Э, носителей величин I KB скорости Na⁺-Li⁺-ПТ, где он был высокодостоверным (p<0,01). По мере увеличения скорости Na⁺-Li⁺-ПТ эффективность антиаритмической терапии снижается: I KB — 65% (p<0,01), II KB — 46% (p>0,05), III KB — 56% (p<0,05), IV KB — 33% (p>0,05).

Затем была оценена эффективность антиаритмического препарата IC класса пропafenона у больных с желудочковой экстрасисталией (ЖЭ), имеющих различные величины скорости Na⁺-Li⁺-ПТ. При оценке антиаритмической эффективности пропafenона без учета величины скорости Na⁺-Li⁺-ПТ (т.е. суммарно у всех больных) было обнаружено, что пропafenон уменьшал среднее количество ЖЭ, приходящихся на 1 больного в сутки, на 60% (p<0,01). Уменьшение среднего количества ЖЭ, приходящихся на 1 больного в сутки, в квартилях скорости Na⁺-Li⁺-ПТ под влиянием пропafenона таково: I KB снижение на 71% (p<0,05); II KB на 74% (p<0,05); IV KB на 30% (p>0,05) соответственно (рис. 2).

Таким образом, оценивая эффективность назначения препарата I C класса пропafenона больным с ЖЭ, было выявлено, что критерий антиаритмической эффективности достигается у больных, имеющих низкую и среднюю скорости Na⁺-Li⁺-ПТ (I и II KB): снижение количества ЖЭ произошло на 71% и 74% соответственно (p<0,05), в то же время у больных, имеющих величины скорости IV KB, антиаритмическая терапия оказалась неэффективной.

При исследовании влияния пропafenона на продолжительность интервала QTc ЭКГ,

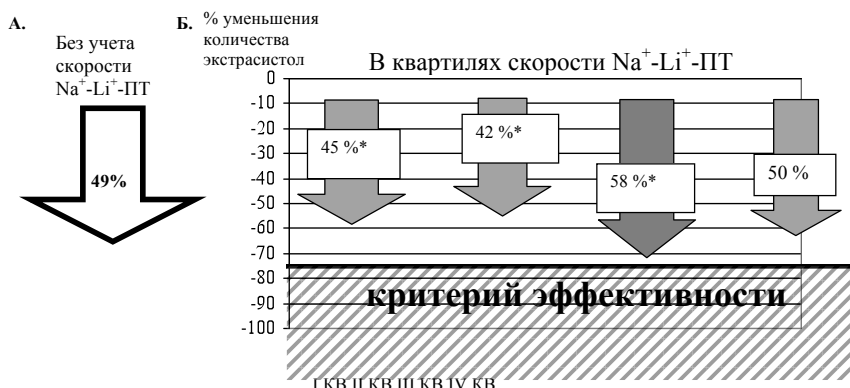


Рис. 4.
Антиаритмическая эффективность метопролола в отношении желудочковых экстрасистол
 А. Без учета скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$
 Б. В квартилях $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$



Рис. 5.
Антиаритмическая эффективность амиодарона в отношении ЖЭ
 А. Без учета скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$
 Б. В квартилях $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$



Рис. 6.
Изменение среднего количества СВЭ, приходящихся на 1 больного в сутки, под влиянием верапамила
 А. Без учета скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$
 Б. В квартилях $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$

а также на PQ и QRS в зависимости от функционального состояния мембраны клетки, выявлено, что удлинение QTc происходит следующим образом: в I KB на 11,8%, во II KB на 4,8%, наибольшее удлинение QTc — до 29,9% — происходит в IV KB (рис. 3), где антиаритмическая эффективность пропранолола наименьшая, таким образом создавая предпосылки для возможного развития проаритмогенного эффекта. При этом средняя продолжительность интервала QTc в квартилях скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$ не превышала должных значений (в мс): I KB — $347,1 \pm 3,4$; II KB — $404,5 \pm 7,5$; IV KB — $402,5 \pm 10,9$.

Было проведено исследование эффективности антиаритмического препарата II класса метопролола у больных с ЖЭ, имеющих различные величины скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$.

При оценке антиаритмической эффективности метопролола без учета величины скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$ (т.е. суммарно у всех больных) было обнаружено, что метопролол уменьшал среднее количество ЖЭ на 49%. Уменьшение среднего количества ЖЭ, приходящихся на 1 больного в сутки, в квартилях скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$ под влиянием метопролола таково: I KB снижение на 45% ($p < 0,05$); II KB 42% ($p < 0,05$); III KB 58% ($p < 0,05$); IV KB 50% ($p > 0,05$) (рис. 4).

Таким образом, критерий эффективности практически достигается у больных с ЖЭ, носителей величин III KB скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$, что может быть обусловлено тем, что в данном квартале преобладают больные с Э функциональной природы, в генезе которой скорее всего имеет место адренергический механизм. Итак, ААП II класса метопролол, основным механизмом действия которого является блокада β -адренорецепторов, эффективен у больных с Э III KB скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$, тогда как блокада β -адренорецепторов у больных с ЭС других квартилей менее эффективна в устранении экстрасистол.

Исследование антиаритмической эффективности ААП III класса амиодарона показало следующее. При исследовании эффективности амиодарона суммарно у всех больных, без учета квартильной принадлежности пациентов, обнаружено снижение среднего числа Э, приходящихся на 1 больного в сутки, на 76%. Уменьшение среднего количества ЖЭ, приходящихся на 1 больного в сутки, в квартилях скорости $\text{Na}^+-\text{Li}^+-\text{ПТ}$ под влиянием амиодарона таково: I KB снижение на 74% ($p < 0,05$), II KB 55% ($p < 0,05$), III KB 85% ($p = 0,05$), IV KB 78% ($p < 0,05$) (рис. 5). При исследовании вли-



яния амиодарона на продолжительность QTc в зависимости от функционального состояния мембраны клетки выявлено, что наибольшее удлинение QTc наблюдается у пациентов I и IV KB — на 15,3% и 13,9% соответственно; у больных, носителей величин II и III KB, достаточного удлинения QTc не происходит.

Основным механизмом антиаритмического действия амиодарона является блокада калиевых каналов, однако он обладает свойствами и других классов ААП. Возможно, проявлением его многофункционального действия объясняется высокая эффективность амиодарона у больных с Э во всех квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

В заключение приводим результат исследования антиаритмической эффективности ААП IV класса верапамила.

При анализе антиаритмического действия верапамила без учета величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ уменьшение числа суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ) произошло на 19% ($p > 0,05$). Изменение среднего количества СВЭ, приходящихся на 1 больного в сутки, в квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ под влиянием верапамила таково: I KB уменьшение на 68% ($p < 0,05$), II KB увеличение количества СВЭ на 103% ($p > 0,05$), III KB уменьшение на 17% ($p > 0,05$), IV KB уменьшение на 37% ($p > 0,05$) (рис. 6).

Из представленных данных следует, что антиаритмический эффект верапамила имеет место лишь у больных с СВЭ, носителей величин I KB скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, у которых достигнуто снижение экстрасистол на 68% ($p < 0,05$). Необычным при исследовании влияния верапамила было то, что у больных, носителей величин II KB скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, было обнаружено 2-кратное увеличение количества СВЭ — на 103%, т.е. проявился проаритмогенный эффект верапамила. У больных III KB и IV KB скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ под влиянием верапамила количество СВЭ уменьшилось незначительно и это снижение не было ни эффективным (снижение на 17% и 37% соответственно), ни достоверным ($p > 0,05$).

Исходя из теоретических представлений, можно было предположить, что у больных с мембранными нарушениями, т.е. с избыточным содержанием внутриклеточного Ca^{2+} , действие верапамила будет наиболее эффективным, однако этого не происходит, вероятно, в результате клеточного ресетинга, который не позволяет проявляться антиаритмическому действию верапамила.

В заключение приводим результирующую схему эффективности ААП разных классов у больных с Э, имеющих разные величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, т.е. находящихся в разных квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (рис. 7), что позволяет оптимизировать выбор ААП и минимизировать риск развития проаритмии.

Таким образом, определение величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита у больных с экстрасистолией, нуждающихся в проведении антиаритмической лекарственной терапии, позволяет прогнозировать эффективность антиаритмических препаратов различных классов и определять зону безопасности их применения у конкретного больного.

Так, если необходимо проводить лекарственную антиаритмическую терапию экстрасистолии больному, относящемуся к I квартилю скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (т.е. имеющему величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ от 38 до 203 мкМ Li), то антиаритмический эффект может быть достигнут применением ААП 3 классов: ААП I C класса пропafenоном, ААП III класса амиодароном и ААП IV класса верапамиллом.

Если лечение экстрасистолии проводится больному, относящемуся ко II квартилю скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (204-271 мкМ Li), то антиаритмический эффект может быть достигнут лишь ААП I C класса пропafenоном.

Если лечение экстрасистолии необходимо проводить больному, относящемуся к III квартилю скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (272-345 мкМ Li), то антиаритмический эффект достигается ААП 2 классов: ААП II класса метопрололом и ААП III класса амиодароном.

Если экстрасистолию необходимо лечить у больного, относящегося к IV квартилю скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (346-730 мкМ Li), то антиаритмический эффект может быть достигнут лишь ААП одного класса — ААП III класса амиодароном.

Итак, мы продемонстрировали возможность оптимизации лекарственной терапии экстрасистолии различными классами ААП, основываясь на изучении функционального состояния ионотранспорта в эритроците. Какова же связь между ионотранспортом в мембране эритроцита и ответом на антиаритмическую терапию, которая обусловлена воздействием антиаритмических препаратов на белки ионных каналов кардиомиоцитов?

Объяснить это можно лишь с позиций общего «устройства» мембран различных клеток, а также с позиции межгенных взаимоотношений. Как утверждал Нобелевский лауреат, молекулярный биолог, генетик Жак Моно, «что верно для кишечной палочки, то верно для слона». Вероятно, есть определенная ассоциация, сцепленность генов, кодирующих белки клеточной мембраны эритроцитов, в которые встроен переносчик $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ и от которых зависит его работа, и генов, отвечающих за состояние мембранных каналов, мембранных ионных насосов в кардиомиоцитах, при этом, вероятно, генетически опосредованы и возможные аномалии ионных каналов, различные у больных с экстрасистолией разных квартилей скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-протivotранспорта}$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постнов Ю.В. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран / Ю.В. Постнов, С.Н. Орлов. — М., 1987. — 190 с.
2. Постнов Ю.В. О новом этапе в развитии мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии: роль клеточных онкогенов в генезе мембранных нарушений / Ю.В. Постнов // Архив патологии, 1989. — № 11. — с. 5-12.
3. Постнов Ю.В. Первичная гипертензия — клеточный ресетинг и переключение почки / Ю.В. Постнов // Кардиология, 1993. — № 8. — с. 7-15.
4. Canessa M.L., Adragna N.C., Solomon H.S. et al. Increased sodium-lithium transport in red cells of patients with essential hypertension // N. Engl. J. Med. — 1980. — V. 302. — P. 772-776.
5. Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни / В.Н. Ослопов. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. — Казань, 1995. — 492 с.
6. Якупов Э.З. Клинико-электромиографические корреляции синдрома повышенной нервно-мышечной возбудимости / Э.З. Якупов. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — Казань, 1997. — 202 с.

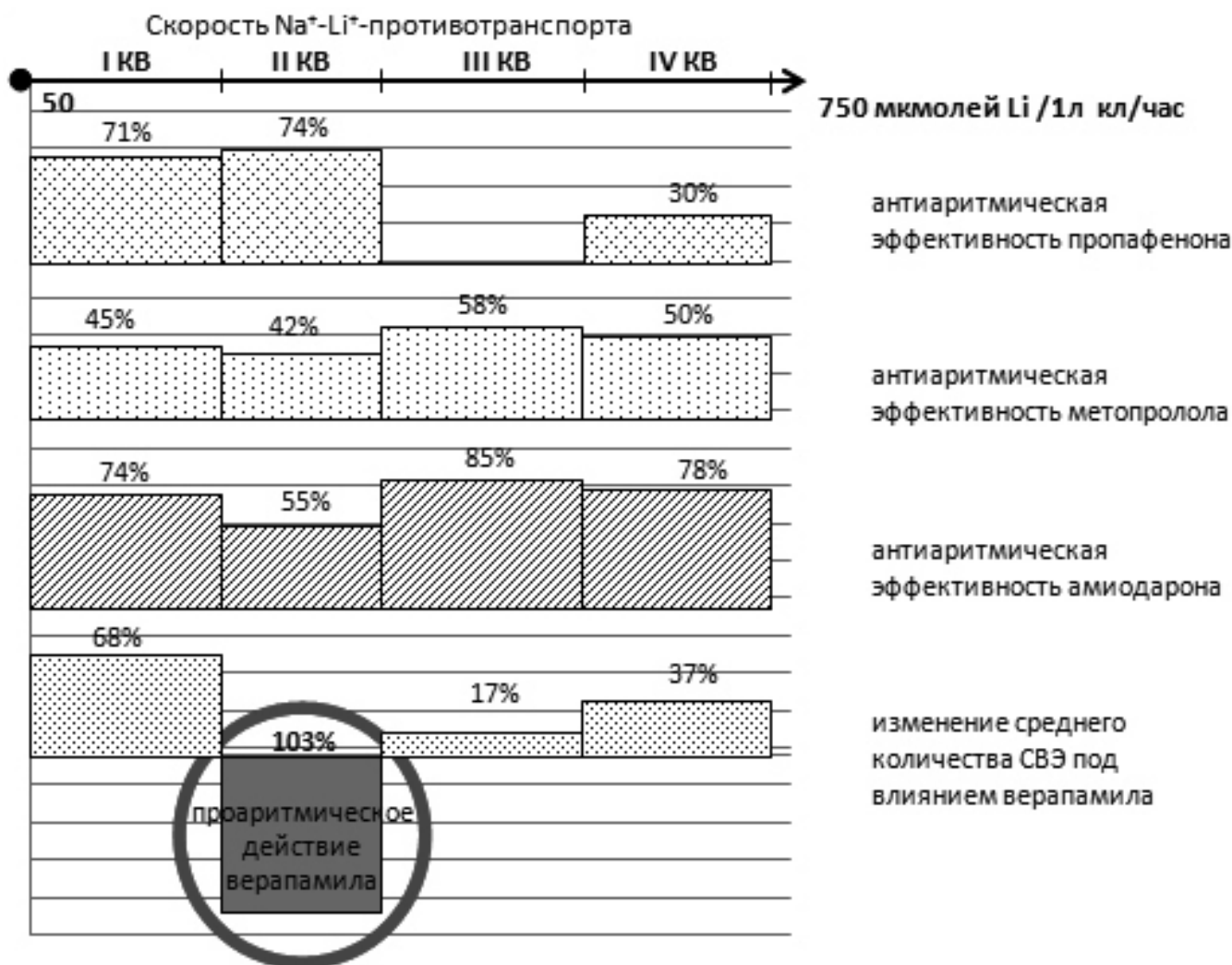


Рис. 7. Результирующая схема эффективности антиаритмических препаратов разных классов у больных с экстрасистолией, относящихся к разным квартилям скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ в мембране эритроцита

7. Хасанова Д.Р. Мембранные основы синдромов вегетативной дистонии / Д.Р. Хасанова. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Казань, 1999. – 258 с.

8. Абдулганиева Д.И. Состояние натрий-литиевого противотранспорта и вегетативной нервной системы при различных вариантах течения язвенной болезни / Д.И. Абдулганиева. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Казань, 2003. – 18 с.

9. Булашова О.В. Состояние клеточных мембран у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложненной хронической церебральной ишемией / О.В. Булашова. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Казань, 2003. – 233 с.

10. Ризванова Е.В. Особенности функционального состояния клеточных мембран как фактор риска развития артериальной гипертензии у женщин / Е.В. Ризванова. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Казань, 2006. – 159 с.

11. Ослопов В.Н. Эффективность антиаритмических препаратов различных классов в зависимости от функционально-

го состояния мембран клетки / В.Н. Ослопов, Ю.В. Ослопова, И.П. Арлеевский // Электрокардиология: история, достижения и перспективы развития: программа и тез. докл. Всерос. науч.-практ.конф. – Казань, 2006. – 59 с.

12. Ахметвалеева Ю.Н. Характеристика структурно-функциональных свойств клеточных мембран при воспалительных поражениях бронхов у детей и их метаболическая коррекция / Ю.Н. Ахметвалеева. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Казань, 2007. – 118 с.

13. Вахитов Х.М. Метаболические нарушения при необструктивных бронхитах и внебольничных пневмониях у детей и возможности их коррекции / Х.М. Вахитов. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Казань, 2010. – 238 с.

14. Ганиева Р.Т. Мембранные аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков / Р.Т. Ганиева. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Казань, 2010. – 148 с.