

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

АРХИПОВ МИХАИЛ ВИКТОРОВИЧ

ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЧЕСКАЯ АЛЛОРИТМИЯ:
МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ,
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

14.00.06 - Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант -
академик РАЕН,
доктор медицинских наук,
профессор В.Ф. Антюфьев

ЕКАТЕРИНБУРГ - 1999

О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ : _____	5
ГЛАВА I. МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АЛЛОРИТМИРОВАННЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ЭКСТРАСИСТОЛИЙ _____	12
1.1 Механизмы возникновения желудочковых экстрасистолий _____	12
1.2 Дефицит магния в организме, влияние гипомагниемии на аритмогенез _____	19
1.3 Взгляды на лечение аллоритмированных желудочковых экстрасистолий _____	22
1.4 Методические подходы к дифференцированному лечению желудочковых экстрасистолий _____	24
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ _____	28
ГЛАВА III. ИССЛЕДОВАНИЕ ВРЕМЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНОГО ЦИКЛА У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АЛЛОРИТМИЯМИ _____	49
3.1 Временные показатели у больных с желудочковой бигеминией _____	50
3.2 Временные показатели у больных с желудочковыми тригеминиями _____	53
3.3 Временные показатели сердечного цикла при различных видах желудочковых аллоритмий _____	54
ГЛАВА IV. ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АЛЛОРИТМИЯМИ _____	63
4.1 Исследование показателей функции синусового узла, предсердно-желудочковой проводимости и временных параметров сердечного цикла у больных с желудочковыми аллоритмиями с	

помощью метода внутрисердечного электрофизиологического исследования сердца _____	63
4.2 Зависимость временных параметров сердечного цикла от состояния синусового узла _____	69
4.3 Исследование показателей синусового узла, АВ проводимости и временных параметров сердечного цикла у больных с желудочковой аллоритмией и язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки, гипомagneемией с помощью метода чрезпищеводного электрофизиологического исследования сердца _____	81
ГЛАВА V. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АЛЛОРИТМИЙ _____	93
5.1 Сравнительная эффективность острых медикаментозных проб с атропином, ритмиленом, обзиданом, серноокислой магнезией и кордароном при желудочковых аллоритмиях _____	93
5.2 Влияние острых медикаментозных проб на временные показатели сердечного цикла _____	111
5.3 Электрофизиологические показатели сердца после внутривенного введения ритмилена _____	124
5.4 Сравнительная оценка острых медикаментозных проб и перорального приема антиаритмиков _____	127
ЗАКЛЮЧЕНИЕ _____	151
ВЫВОДЫ _____	164
ЛИТЕРАТУРА _____	167

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AB	- атриовентрикулярный, -ое, -ная
АЖЭ	- аллоритмированная желудочковая экстрасистолия
БН	- блуждающий нерв
ВВФСУ	- время восстановления функции синусового узла
ДЭСИ	- доэкстрасистолический интервал
ЖА	- желудочковая аллоритмия
КВВФСУ	- коррегированное время восстановления функции синусового узла
КП	- компенсаторная пауза
ОМП	- острые медикаментозные пробы, -а
ПЭСИ	- постэкстрасистолический интервал
СА	- синоатриальное время
СССУ	- синдром слабости синусового узла
Т	- длительность сердечного цикла
ТРГ	- тетраполярная реограмма
(.)В	- точка Венкебаха
(.)Э	- точка экстрасистолы
ЧПЭГ	- чрезпищеводная электрограмма
ЧПЭФИС	- чрезпищеводное электрофизиологическое исследование сердца
ЭКГ	- электрокардиограмма
ЭКС	- электрокардиостимуляция
ЭПГ	- электрограмма пучка Гиса
ЭПП	- электрограмма правого предсердия
ЭФИ	- электрофизиологическое исследование

В В Е Д Е Н И Е

А к т у а л ь н о с т ь т е м ы. Аллоритмированная желудочковая экстрасистолия является одной из разновидностей экстрасистолических аритмий, которая может осложнять любую патологию сердечно-сосудистой системы и, независимо от степени поражения миокарда, существенно влиять на гемодинамику [30, 72, 110, 113, 137, 138, 152, 167, 180, 182, 185, 189, 213, 219]. Аллоритмированная желудочковая экстрасистолия относится как минимум ко второй градации по Lown, но может представлять и пятую градацию. Несмотря на то, что объективная инструментальная диагностика аллоритмированных экстрасистолий относится ко времени изобретения регистрирующих устройств [179], и с тех же пор исследуется причина возникновения этого вида экстрасистолий, до настоящего времени многие механизмы, участвующие в возникновении и поддержании этого вида нарушения ритма остаются не ясными [22, 34, 45, 54, 57, 59, 61, 85, 89, 90, 105, 108, 110, 124, 125, 140, 144, 153, 157, 158, 159, 169, 170, 176, 178, 199, 205, 206, 232]. В равной мере не решены многие вопросы их терапии. В начале века лечение аллоритмии некоторыми авторами считалось бесполезным из-за отсутствия эффективных средств [179]. Да и в настоящее время при наличии большого арсенала антиаритмиков лечение аллоритмированных желудочковых экстрасистолий представляет значительные трудности. Поэтому понятно стремление клиницистов найти надежный способ устранения аллоритмированной желудочковой экстрасистолии [6, 16, 30, 31, 33, 38, 39, 43, 48, 52, 53, 62, 63, 64, 73, 74, 78, 82, 89, 90, 94, 123, 166, 169, 187, 189, 216, 217, 225]. Однако для решения этой задачи крайне

важно знать патогенетические механизмы, лежащие в основе этого вида аритмии.

Последние годы проблемам лечения желудочковых нарушений ритма у больных с ишемической болезнью сердца уделяется большое внимание (исследования CAST, CAST-II, CAMIAT, EMIAT), однако желудочковые экстрасистолы возникают не только на фоне ИБС и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и у пациентов без видимой патологии миокарда, на фоне клинически интактного сердца. Мы не встретили работ, посвященных изучению электрофизиологических механизмов возникновения и лечения АЖЭ у пациентов с клинически здоровым сердцем. Не зная причину возникновения и не понимая механизм возникновения АЖЭ, нельзя рассчитывать на правильные медикаментозные подходы. Именно поэтому мы считаем крайне важным знать патогенетические механизмы, лежащие в основе аллоритмированных желудочковых экстрасистол.

Вопрос о роли авторегуляции ритмической деятельности сердца при АЖЭ изучен недостаточно, хотя ее значение очевидно давно [3, 11, 12, 13, 40, 79, 119, 125, 147]. Роль и место нарушений функции синусового узла и проводящей системы сердца при аллоритмиях не выяснены вообще. Ответ на данные вопросы требует изучения структуры сердечного ритма и электрофизиологических показателей состояния пейсмекерной и проводящей системы сердца.

Углубление знаний о частных механизмах аллоритмий диктует поиск методик индивидуального подбора эффективных средств лечения. Актуальность изучения показателей функционального состояния пейсмекерной и проводящей системы сердца и временных параметров кардиоцикла при желудочковых аллорит-

миях состоит в том, что позволяет детализировать причины возникновения этого вида экстрасистолии. Выяснение этих причин позволит дифференцированно подойти к лечению данной патологии и в каждом конкретном случае из большого количества препаратов выбрать эффективный и безопасный.

Ц Е Л Ь Р А Б О Т Ы –на основе углубленного исследования пациентов с АЖЭ и клинически интактным сердцем разработать концепцию возникновения и поддержания этого вида нарушений сердечного ритма и создать схему их дифференцированного лечения.

З А Д А Ч И И С С Л Е Д О В А Н И Я:

1. Изучить связь аллоритмированных желудочковых экстрасистолий и временных показателей экстрасистолического сердечного цикла с частотой синусового ритма.
2. Исследовать показатели функционального состояния синусового узла и проводящей системы сердца при аллоритмированных желудочковых экстрасистолиях.
3. Выявить вероятность сочетания аллоритмированных желудочковых экстрасистолий с другими аритмиями сердца.
4. Проанализировать взаимосвязь патологии гастродуоденальной зоны с различными видами функциональной нестойкости синусового узла у пациентов с АЖЭ.
5. Изучить уровень магния и кальция в плазме крови у пациентов с АЖЭ.
6. Проанализировать антиаритмическую эффективность атропина, ритмилена, обзидана, кордарона и сернокислой магнезии, показать индивидуальные особенности их «поведения».

7. На основании результатов исследований разработать рациональную методику подбора индивидуально эффективного антиаритмика.
8. Отработать методические подходы к лечению и обследованию пациентов с АЖЭ.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Впервые в клинических исследованиях показана роль функционального состояния синусового узла и проводящей системы сердца при аллоритмированных желудочковых экстрасистолиях.

Впервые показано, что в половине случаев аллоритмированная желудочковая экстрасистолия сопровождается болезнью проводящей системы сердца.

Выявлена в клинических исследованиях высокая вероятность сочетания аллоритмированной желудочковой экстрасистолии с разнообразными нарушениями сердечного ритма.

Анализируется роль патологии гастродуоденальной зоны, гипомagneемии у пациентов с АЖЭ и клинически здоровым сердцем.

Показана эффективность и особенности действия атропина, обзидана, ритмилена, кордарона и солей магния при аллоритмированных желудочковых экстрасистолиях.

Предложена простая и эффективная методика индивидуального подбора антиаритмических препаратов, имеющая ряд преимуществ.

НА ЗАЩИТУ ВЫНОСЯТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ РАБОТЫ:

1. Аллоритмированная желудочковая экстрасистолия ритмозависима. Одним из условий ее возникновения является замедление синусового ритма. Стойкость и частота аллорит-

мированных экстрасистол прямо пропорциональны длительности синусового цикла, доэкстрасистолического и послеэкстрасистолического интервала.

2. Одной из причин возникновения аллоритмированной желудочковой экстрасистолии является патология синусового узла, практически всегда сопровождающаяся скрытым нарушением проводящей системы сердца.
3. Патология гастродуоденальной зоны является одной из причин вагусной депрессии синусового узла у пациентов с желудочковой аритмией.
4. Гипомагниемия – одно из условий возникновения и функционирования АЖЭ.
5. Препаратом выбора при лечении желудочковых аллоритмий у пациентов с клинически здоровым сердцем является ритмилен как из-за высокой эффективности, так и отсутствия депрессии пейсмекерной и проводящей системы сердца даже при их патологии.
6. Предложенная методика острых внутривенных медикаментозных проб с антиаритмиками является простой и эффективной для индивидуального выбора адекватной терапии аллоритмированных желудочковых экстрасистолий.
7. Лечение патологии гастродуоденальной зоны и коррекция гипомагниемии – одно из обязательных условий лечения АЖЭ.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ.

Полученные результаты углубляют понимание механизмов, обуславливающих аллоритмированную желудочковую экстрасистолию. Это представляет интерес для специалистов, изучающих электрофизиологические основы сердечных аритмий. Данные о

нарушениях функционального состояния синусового узла и проводящей системы сердца при желудочковых аллоритмиях и выявление наибольшей вероятности сочетания аллоритмий с другими нарушениями ритма, именно при дисфункции проводящей системы, с одной стороны, детализируют механизм аллоритмий, а с другой стороны, показывают общие законы электрофизиологии сердца, лежащие в основе сохранения его ритмической деятельности.

Выработанный методологический подход к подбору необходимого антиаритмического средства расширяет возможность эффективного лечения желудочковых аллоритмий, сокращает время лечения и позволяет снизить временную нетрудоспособность больных

ВНЕДРЕНИЕ. Методика исследования функционального состояния синусового узла и проводящей системы сердца при желудочковых аллоритмиях в течении ряда лет используется в эндокардиальном варианте в областной клинической больнице № 1 города Екатеринбурга, в чрезпищеводном варианте в Свердловском госпитале для ветеранов войн, в МО «Новая больница», Екатеринбургском городском диагностическом центре и в Екатеринбургском кардиологическом центре. Методика острых внутривенных медикаментозных проб и последовательность обследования пациентов с АЖЭ несколько лет используется в ОКБ № 1 г. Екатеринбурга, в госпитале для ветеранов войн, МО "Новая больница".

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на клинической конференции областного аптечного управления совместно с обществом терапевтов Свердловской области (1994), юбилейной конференции врачей - те-

рапевтов Свердловской области, посвященной 50 - летию Великой победы в ВОВ совместно с заседанием терапевтического общества врачей Свердловской области (1995), итоговой научной сессии Уральской государственной медицинской академии совместно с заседанием кардиологического общества врачей - кардиологов Свердловской области (1995), III и IV Всероссийском съезде кардиологов (Свердловск 1985, Пенза 1995), совместном заседании кардиологического и терапевтического обществ врачей - кардиологов и терапевтов Свердловской области (1996), региональной конференции «Актуальные проблемы клинической кардиологии» (Томск 1990), I и II международного конгресса «Кардиология» (С.Петербург, 1993, 98 г.г.), 7 международного симпозиума по кардиоваскулярной фармакотерапии (Израиль 1997).

ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации опубликовано 28 работ.

СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Диссертация состоит из обзора литературы, главы по методам исследования, 5 глав, отражающих собственные данные, заключения, выводов, списка литературы и приложений. Материал диссертации изложен на 193 страницах машинописного текста и включает 16 рисунков и 24 таблицы.

ГЛАВА I. МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АЛГОРИТМИРОВАННЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ЭКСТРАСИСТОЛИЙ.

I.I Механизмы возникновения желудочковых экстрасистолий.

На сегодняшний день убедительно доказано значение по крайней мере трех основных патофизиологических клеточных механизмов в образовании экстрасистол: изменение мембранных постпотенциалов, асинхронная реполяризация клеточных мембран, феномен повторного входа волны возбуждения. Замедленная постдеполяризация или появление усиленных диастолических ацилляций в фазе 4 первоначально исследовалась только в экспериментальных условиях [22,23,34,84,159]. Уже из экспериментов следовало, что замедленная постдеполяризация является как одной из характеристик патологии клетки, так и имеет значение для возникновения преждевременного экстрасистолического потенциала действия или серии таких потенциалов [23,54,71,199,206]. В ряде работ экспериментального характера показано не только наличие постпотенциалов патологически измененной клетки, но и возможность их получения как физиологическими агентами (адреналин, ацетилхолин и т.д.), так и антиаритмическими препаратами, что является особо важным фактом, подтверждающим экспериментально возможность аритмогенного эффекта антиаритмиков [2,59,63,75,95,106,107,116,158,209,229]. Последние годы с развитием техники регистрации потенциалов целого сердца стало возможным выделение диастолических ацилляций у пациентов во время электрофизиологического исследования [54,71,113,144,172]. Эти исследования

также подтверждают значение диастолических постпотенциалов в возникновении экстрасистолий. В то же время в работах Crane-field et al. не обнаружено убедительной параллели между антиаритмическим эффектом таких препаратов как кордарон, прокаинамид, обзидан и их способностью подавлять диастолические постпотенциалы, т.е. указанные антиаритмики могли подавлять экстрасистолию, но не воздействовать на постпотенциалы. На основании этого авторы высказали мнение, что воздействие антиаритмиков на постпотенциалы не может быть критерием их клинической антиаритмической активности. Это также согласуется с экспериментальными данными [84,144,159,178] и показывает значение постпотенциалов в механизме возникновения экстрасистолий и оставляет возможность считать, что он по крайней мере не один. Спорадичность или повторяемость постпотенциалов, как уже было указано, может обусловить возникновение одиночных и групповых экстрасистол, так и обуславливать аллоритмированную желудочковую экстрасистолию [23, 54, 71, 199, 207, 176].

Фактом подтверждающим значение постпотенциалов в возникновении экстрасистол, как считают И.И.Исаков, М.С.Кушаковский, Н.Б.Журавлева (1984), является и то, что экстрасистолы нередко возникают именно в том периоде сердечного цикла, когда генерируются диастолические асцилляции - терминальная часть зубца Т, Т-У- соединения, начальная часть зубца U на ЭКГ.

Даже в физиологических условиях константы скорости распространения импульса по различным участкам проводящей системы и в различных направлениях неодинаковы. Неодинакова и скорость реполяризации клеток различных участков

[23, 31, 34, 54, 84, 90, 105, 110, 113, 172, 189, 199, 206, 232], особенно существенно такое различие при воздействии на миокард растворами разного ионного состава, изменением температуры или физиологических агентов [54, 84, 159]. Таким образом, экспериментально хорошо воспроизводится ситуация, когда в один момент времени часть клеток еще не вышла из состояния возбуждения, а другие клетки закончили реполяризацию. Многие болезни сердца приводят к еще более существенной разнице в продолжительности реполяризации различных участков миокарда, создавая мозаичную картину электрической неоднородности сердца [23, 31, 54, 172, 215]. При наличии соседства таких участков между ними может возникать разность потенциалов, которая обуславливает преждевременное возбуждение, т.е. экстрасистолу [23, 34, 54, 73, 105, 110, 113, 172, 199, 232]. Разница в электрическом состоянии клеток может наблюдаться как в разных отделах проводящей системы сердца, так и между клетками проводящей системы и сократительным миокардом. Немало важно, что асинхронизм реполяризации зависит от длительности кардиоцикла и возрастает при увеличении ее [11, 12, 80, 126, 147, 171].

Подтверждением значения асинхронизма реполяризации клеток в возникновении желудочковых экстрасистол и взаимосвязи этого механизма с частотой синусового ритма являются многочисленные работы о ритмозависимости желудочковых экстрасистол [3, 40, 119, 120, 121, 122, 124, 213, 125, 128] и о роли нарушения проводимости различных участков проводящей системы сердца при них [46, 66, 172].

Хотя клинические работы многих авторов и показывают наличие неритмозависимых желудочковых экстрасистол и их

существование без каких-либо нарушений в системе проведения [40, 51], однако экспериментальные данные показывают наличие и других возможных механизмов функционирования экстрасистолий.

Циркуляция волны возбуждения в небольшом участке миокарда (micro-re-entry), обуславливающая как возникновение экстрасистолы, так и серии их, показана в ряде работ [6, 23, 59, 105, 159, 180, 199, 215, 232]. Из них следует не только доказательство micro-re-entry механизма возникновения желудочковой экстрасистолы, но и общность одного из механизмов возникновения как экстрасистолии, так и желудочковой тахикардии. Именно различные подтверждения возможной трансформации желудочковой экстрасистолии в тахикардию и фибрилляцию желудочков позволили многим авторам считать желудочковые экстрасистолы фактором риска внезапной смерти [68, 69, 70, 156, 177, 209, 135, 188]. Lown et Wolf (1971), выдвигая систему градации желудочковых экстрасистол, подчеркивали высокую степень угрозы внезапной смерти при их наличии. Факт наибольшей угрожаемости экстрасистол 3 – 5 градаций подтверждается большим количеством исследователей [68, 156, 177, 209]. Ряд авторов высказывают мнение об участии механизмов повторного входа волны возбуждения в возникновении именно желудочковых аллоритмий, причем допускается возможность этого механизма как в небольшом, так и в значительном участке миокарда, включая нормальную и аномальную систему проведения [24, 54, 90].

Независимо от того, большая или малая петля участвует в повторном входе импульса, для обеспечения циркуляции возбуждения хотя бы на один цикл, необходимо минимум три опре-

деляющих условия. Это наличие, по крайней мере, функционально замкнутой петли, по которой движется импульс; однонаправленная блокада одного из сегментов (каналов) этой петли; соотношение между рефрактерностью и скоростью распространения импульса, которая обеспечивает восстановление возбудимости участка петли в момент повторного входа импульса [23, 54, 105]. Именно потому, что механизм повторного входа является вторичным относительно определяющих изменений электрического состояния клеток и их взаимоотношений (совокупность условий, определяющих механизм re-entry), обсуждение его мы вынесли на последнее, а не на первое место.

Несмотря на различие основных патофизиологических механизмов образования экстрасистол, обращает на себя внимание их принципиальная общность, которая состоит в том, что какой бы механизм ни был, он является частным проявлением электрической гетерогенности миокарда. С одной стороны, это позволило создать теоретические модели, в основе которых лежат принципы электромеханического разобщения и электрической диссоциации в общем виде [172], а с другой стороны, это возвращает наше внимание к значению адаптивной регуляции ритмической деятельности в целом.

Успехи в изучении частных клеточных механизмов возникновения экстрасистолии в последние годы достаточно затенили значение соподчиненности автоматических центров сердца человека и, в первую очередь, значение синусового узла. Еще в прошлом веке брадикардии как фактору, способствующему возникновению различных аритмий и, в частности, желудочковых экстрасистол, уделялось достаточное внимание [179].

С совершенствованием исследований так называемого синдрома слабости синусового узла еще более очевидной стала роль как степени, так и вида поражения пейсмекерной и проводящей системы сердца в возникновении желудочковых экстрасистолий. Более того, было показано значение уменьшения частоты генерации импульсов синусовым узлом в возникновении аритмий как при его патологии, так и депрессии физиологическими агентами [44, 80, 81, 85, 91, 96, 108, 170, 218, 220, 221]. Подчеркивалась адаптационная роль вегетативной нервной системы в регуляции ритмической деятельности сердца и возможность при активации различных ее отделов как предотвращать аритмии, так и способствовать их возникновению [97, 98, 106, 107, 116, 158, 223] и при возникновении экстрасистолий, вызванных изменениями активности вегетативных нервов, одним из основополагающих условий для возникновения внеочередного импульса является увеличение электрической гетерогенности миокарда [54, 90, 105, 110, 113, 172, 232].

Тот факт, что наличие постпотенциалов и разницы в скорости реполяризации прямо пропорционально связаны с длительностью кардиоцикла, еще раз обращает внимание на регулируемую роль синусового ритма в возникновении экстрасистолий [80, 126, 147, 171].

Попытки разделить органическую патологию синусового узла и его дисфункцию, вызванную нарушением автономной регуляции сердца, предпринимаются давно [85, 99, 100, 218, 235, 191]. Если удастся доказать, что ведущим механизмом нарушения функции синусового узла является ваготония, часто можно установить, что приводит к патологическому повышению тонуса парасимпатического отдела автономной нервной системы. Среди

причин вагусной дисфункции синусового узла называют длительные физические нагрузки, заболевания гортани, повышение внутричерепного давления, синдром ночных апноэ, страх, боль, острую ишемию миокарда во время приступа спонтанной стенокардии или при инфаркте миокарда нижней локализации [85, 99, 100, 218, 235]. Наиболее изученной внесердечной причиной нарушения функции синусового узла является повышенная чувствительность каротидного синуса – так называемый синдром гиперчувствительности каротидного синуса [99, 100, 235]. Еще в начале века описано влияние заболеваний органов брюшной полости на сердечный ритм, в частности, эффект подавления функции синусового узла [179], но исследованию этого вопроса в настоящее время не уделяют достаточного внимания. Некоторые авторы отмечают «атипичное» течение острого и хронического панкреатита [29], острого и хронического холецистита, особенно в сочетании с желчной гипертензией, сопровождающихся нарушениями сердечного ритма и проводимости [17, 28, 58, 60, 92]. Описаны аритмии при скользящей грыже пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД) [117]. Имеются сообщения об отрицательном влиянии заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки на состояние нейрогуморальной регуляции системы кровообращения [5, 118].

Отсутствие работ, посвященных исследованию функционального состояния пейсмекерной и проводящей системы сердца при аллоритмированных желудочковых экстрасистолиях, их роль в возникновении этого вида аритмий, делают правомерным постановку задачи изучения этих механизмов. Также представляет интерес уточнение взаимосвязи функций пейсмекерной и проводящей систем сердца с заболеваниями органов желудочно-кишеч-

ного тракта. В свою очередь, нарушения гастродуоденальной области могут быть причиной дефицита магния в организме. А гипомагниемия несомненно является независимым фактором, приводящим к нарушениям ритма сердца [14,27,56,136,214,233]. Изучение этих вопросов представляет как теоретический, так и несомненно практический интерес.

1.2 Дефицит магния в организме, влияние гипомагниемии на аритмогенез.

В функционировании сердечно-сосудистой системы роль магния неоспорима. Являясь универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов, магний участвует в энергетическом, пластическом и электролитном обмене. Выполняя роль кофактора множества ферментов, обеспечивает гидролиз АТФ, регулирует гликолиз, уменьшает накопление лактата и др. [27,214]. Магний - естественный физиологический антагонист кальция. В многочисленных исследованиях продемонстрированы кардиопротективные свойства магния [214,136]. Способствуя накоплению калия в клетке, ион магния обеспечивает поляризацию клеточных мембран, играет особую роль в функционировании тканей, обладающих проводящей способностью. С участием магния происходит нормальное функционирование кардиомиоцита на всех уровнях субклеточных структур: в сарколемме, саркоплазматическом ретикулуме, митохондриях, сократительных элементах - миофиламентах. Ион магния, входящий в структуру энзима - кальций - магнийзависимую АТФазу, играет большое значение в регуляции сократительной функции миокарда. Энергия потребляемая при инициируемом кальцием взаимодействии актина

и миозина, высвобождается при гидролизе АТФ под действием этого фермента. Ион магния регулирует и расслабление мышечной клетки. Транспорт кальция в цистерны саркоплазматического ретикулума осуществляется за счет гидролиза АТФ под влиянием тоже кальций - магнийзависимой АТФазы. Вследствие этого снижается количество кальция в цитоплазме и прекращается взаимодействие сократительных белков. Таким образом при дефиците магния возникают нарушения систолической и диастолической функции миокарда [224,233,127,214,136].

В исследовании Limit - 2 (1992) показано, что при внутривенном введении сернокислой магнeзии в течение первых 28 дней смертность от острого инфаркта миокарда снижается на 24%, частота развития сердечной недостаточности на 25%.

Магний обладает свойствами, позволяющими использовать его как антиаритмическое средство. В частности описаны эффекты магния, как мембранного адаптора. Влияя на мембрану гладкомышечных клеток этот ион является естественным блоатором медленных кальциевых каналов, подавляет ранние постдеполяризации [27,127,136]. Таким образом, магний сочетается в себе качества антиаритмических препаратов, относящихся к I и IV классам.

Важным моментом является способность магния препятствовать потере калия клеткой и уменьшать дисперсию длительности интервала Q - T на ЭКГ. В клинических исследованиях показана эффективность терапии магнием нарушений сердечного ритма, вызванных кордароном, сердечными гликозидами, новокаиномидом [136].

Общее количество магния в организме составляет около 24 г. До 60% общего его количества находится в скелете. При

дефиците магний может высвобождаться из костей. В норме концентрация его в сыворотке составляет 0,8 – 1,2 ммоль/л. Значение определения концентрации этого иона в крови и форменных элементах ограничено [14].

Магний поступает в организм только с продуктами питания, ежедневная потребность – 300 – 350 мг.. Наиболее интенсивно всасывание происходит в верхних отделах тонкого кишечника [240]. Комплексные соли его с желчными и жирными кислотами всасываются и в нижних отделах тонкого кишечника. Патология желудка и двенадцатиперстной кишки сопровождающаяся гипергастринемией, приводит к уменьшению тиреокальцитонина, а это в свою очередь приводит к повышению содержания кальция в плазме. Антагонизм кальция и магния, со снижением последнего в плазме, может быть одной из причин нарушений ритма сердца [214].

Снижение всасывания катиона в желудочно – кишечном тракте, увеличение его потери или повышенный расход, – это основные причины, лежащие в основе гипомagneемии.

Наиболее распространен алиментарный дефицит магния, недостаточное его содержание в пище, воде, избыток кальция, жира, белковое питание. Физическое перенапряжение, стресс, гиподинамия, гормональная контрацепция, злоупотребление алкоголем – причина ранних патологических ситуаций, связанных с дефицитом магния.

Изучение магниевых обмена при желудочковой экстрасистолической аритмии, влияние этого катиона на электрофизиологические параметры, его антиаритмическая активность, особенно в новых пероральных формах имеет несомненно практический и теоретический интерес.

1.3 Взгляды на лечение аллоритмированных желудочковых экстрасистолий.

В проблеме лечения желудочковых экстрасистолий, и в частности аллоритмированных, кардинальным до сегодняшнего дня остается вопрос: лечить или не лечить экстрасистолию?

У обоих подходов есть свои сторонники. Одной из причин, обусловивших негативное отношение ряда авторов к медикаментозному специфическому лечению экстрасистолий, являлась система взглядов на так называемые «функциональные» экстрасистолии. Особенно такой подход распространен в отечественной и зарубежной спортивной медицине [13,40,111,192]. По мнению некоторых сторонников данного подхода экстрасистолия в определенных условиях, например при физической нагрузке, есть проявление нормального функционирования сердца вплоть до закономерности развития ее в период изменения нагрузки, так называемые «экстрасистолии включения» [111]. Едва ли такие взгляды можно считать верными, ибо трудно представить, что адаптация сердечной деятельности к меняющимся внешним условиям более целесообразна с помощью внеочередных сокращений, чем способом сохранения регулярного ритма сердечной деятельности при адекватном изменении его частоты [40,111,211]. Наличие желудочковой экстрасистолии, и в частности аллоритмированной, у пациентов без клинических проявлений какого-либо заболевания известно давно. Описывая такое явление, большинство клиницистов подчеркивали наличие именно клинических проявлений заболевания сердца, уже тем самым представляя возможность, во-первых, для наличия патологии миокарда еще не имеющей клинических проявлений и нерегистрируемой

конкретными, имеющимися на данном этапе методами исследования; во-вторых, возможность нарушения регуляции ритмической деятельности сердца [79,86]. Более того, ряд исследователей небезосновательно считают, что появление экстрасистолии у клинически здоровых людей может быть одним из первых проявлений патологии сердца [40,66] или по крайней мере являться маркером предела толерантности его к физической нагрузке [208], на чем и основаны нагрузочные пробы для выявления и идентификации аритмии. Вторым существенным фактором негативного отношения к лечению аллоритмированных желудочковых экстрасистолий явилось отсутствие эффекта от антиаритмической терапии [33,63,73,74,225], хотя указывалось, что такой эффект мог быть оценен ошибочно [33,82]. Еще больше укрепляет позицию сторонников этого взгляда наличие все более подробных работ об аритмогенном действии антиаритмических средств и его непредсказуемости [75,229].

Большинство авторов считают очевидной целесообразность лечения или, по крайней мере, попытки поиска эффективных препаратов для лечения желудочковых аллоритмий, как и вообще желудочковых экстрасистол [1, 30, 33, 48, 53, 63, 64, 73, 74, 78, 82, 84, 130, 134, 166, 206, 207, 216, 217, 225]. Одной из главных причин, показывающих необходимость лечения, является большое количество данных различных исследователей о роли желудочковых экстрасистолий в возникновении внезапной смерти [68, 69, 70, 151, 156, 177, 209], причем как на фоне клинически явной патологии сердца, так и при так называемых идиопатических экстрасистолиях [151, 184, 185, 195, 202].

Изучение нарушений механической активности сердца вследствие экстрасистолий [3, 30, 113, 137, 152, 167] и изменений

церебрального кровотока при них, сопровождающихся клиническими проявлениями вплоть до тяжелых (синкопальные атаки, приступы Адамса - Стокса) [145,149,152,167,182], также заставляют искать методы лечения экстрасистолий. Неэффективность антиаритмических средств в ряде случаев заставляет скорее не отказаться от лечения, а напротив оправдывает даже хирургические методы устранения механизмов экстрасистолий [16,24]. Направление сформировано в НИИ ССХ им. А.Н.Бакулева. Разногласия во взглядах на целесообразность лечения желудочковых экстрасистолий, как и их аллоритмированной разновидности, еще больше подтверждают трудности эффективного лечения, которые обусловлены в большей степени различными механизмами, лежащими в их основе. Эти же разногласия показывают необходимость дифференцированного подхода к выбору антиаритмических препаратов.

1.4 Методические подходы к дифференцированному лечению желудочковых экстрасистолий.

Способы подбора эффективного антиаритмика можно условно разделить на две основные группы. К первой группе можно отнести различные варианты подбора эффективного препарата в условиях «интактной» аритмии, т.е. аритмии или экстрасистолии, регистрируемой у пациента в состоянии покоя без любых дополнительных тестовых воздействий. Во вторую группу можно выделить способы подбора эффективных антиаритмиков в условиях инициированных различными тестовыми воздействиями аритмий.

Наиболее предпочтительным способом регистрации как самих аритмий, так и эффекта антиаритмиков в первой группе является холтеровское мониторирование, позволяющее в течении суток идентифицировать как различные виды аритмий, так и установить их частоту. Конкретно для экстрасистолий очень важно корректно установить их градацию [68,69,84,105]. Холтеровское мониторирование особенно хорошо тем, что позволяет как регистрировать нарушения ритма, так и оценивать эффект препаратов практически в естественных условиях жизнедеятельности пациента [54,84,110,126,167,182,221].

Во второй группе одним из условий подбора препарата является инициация регистрируемой ранее или предполагаемой аритмии. Инициация физической нагрузкой [208] и воспроизведение аритмий различными способами электростимуляции сердца [33,174]. Нет необходимости отдавать предпочтение тому или иному способу провокации. У каждого есть свои противники. Ряд авторов считает, что аритмии, вызываемые физической нагрузкой, не отражают те, которые наблюдаются у пациентов в естественной жизни [160], так же как ряд исследователей не поддерживают целесообразности электрических способов провокации и ставят под сомнение «выигрыш в рациональности при потере этичности» [194].

Надо полагать, что каждый способ хорош в конкретных условиях его проведения и должен соответствовать поставленным задачам [33,174,181,208]. Очевидно главное, что способ электрической провокации проводится в условиях электрофизиологического исследования, открывающего большие возможности как для конкретизации механизма самих аритмий, так и для бо-

лее тонкой оценки всех эффектов антиаритмиков [31, 33, 102, 174].

Независимо от того, на интактной или на наведенной аритмии подбирается антиаритмик, существуют способы подбора его в острых внутривенных пробах [33, 102], в одномоментных пероральных пробах [73, 74, 75], и последовательным курсовым применением различных препаратов [73].

Наименее удачным является третий способ, так как, во-первых, требует длительного времени [73], во-вторых, при отсутствии четко стандартизированных доз антиаритмиков и разной индивидуальной чувствительности, результаты могут быть оценены неверно [33, 82], что является одной из причин, когда разные авторы для одних и тех же антиаритмиков при аритмиях одного вида приводят разительно несхожие результаты [63, 73, 74, 120, 121, 122, 139, 153].

Второй способ имеет практически те же недостатки, разве что может потребовать меньше времени, но является еще более опасным, так как одномоментная доза тестируемого перорального антиаритмика может достигать среднесуточной [33, 73].

Первый способ (острые внутривенные пробы) имеет существенные ограничения в условиях электрокардиостимуляции. Совершенно очевидно, что более одного антиаритмика в сутки тестировать нельзя [33], хотя некоторые авторы во время электрофизиологического исследования тестируют до пяти антиаритмиков [102].

Таким образом, если в первой процедуре тестирования антиаритмик оказался неэффективен, его необходимо повторять. Даже черезпищеводное электрофизиологическое исследование

сердца, уже не говоря об эндокардиальном, не является тем исследованием, которое безразлично повторялось бы 5-7 раз [83, 101, 109, 132, 161, 168, 190, 226, 228, 230].

Методологические подходы к подбору антиаритмиков при сердечных аритмиях вообще и желудочковых экстрасистолиях в частности, хотя и разнообразны и не лишены недостатков, но существуют. Для дифференциального подбора эффективного препарата при желудочковых аллоритмиях методик нет совсем. Это и явилось обоснованием правомерной постановки задачи поиска таковой методики в данной работе.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено исследование больных с аллоритмированными формами желудочковой экстрасистолии. Все пациенты были обследованы эхокардиографически, рентгенологически и клинко-лабораторными методами. Были исключены пороки сердца, кардиомиопатии, миокардиты, ишемическая болезнь сердца, в том числе – острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь, перикардиты и т.д., при которых механизмы желудочковых нарушений ритма и лечение их изучено достаточно.

Основной патологией сердца у исследованной нами группы пациентов были миокардиодистрофия в понимании Г.Ф. Ланга [66], постмиокардитический кардиосклероз. Те случаи аритмии, которые возникали у пациентов без видимой кардиальной патологии, были отнесены к группе идиопатических аритмий [154,184,185,195,202]. Данные о распределении больных по полу, возрасту и патологии сердца приведены в таблице 2.1. Анализ материала проводился только у больных с различными формами желудочковой аллоритмии. В ходе исследования были исключены пациенты с парасистолией и преходящим синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта на основании общепринятых критериев [10, 57, 84, 89, 140, 157, 175, 204, 205].

Обследовано 470 человек, средний возраст 38,5 лет ($\sigma = 8,1$; $m = 0,37$), из них мужчин – 235, женщин – 235. Все обследованные разделены на пять основных групп. У первой исследовались временные параметры сердечного цикла в условиях отмены препаратов и проведения острых медикаментозных проб. Второй группе больных было проведено внутрисердечное электрофизиологическое исследование с острой медикаментозной

пробой ритмиленом. Третьей, условно контрольной группе пациентов, был проведен анализ ритма в условиях проведения острой медикаментозной пробы с кордароном.

Таблица 2.1

Распределение больных по возрасту, полу
и нозологическим формам.

Нозологическая форма	Возраст (лет), пол								Всего
	15-25		26-35		36-45		46-57		
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	
Миокардиодистрофия	23	33	82	57	61	50	16	9	331
Постмиокардитический кардиосклероз	6	11	5	7	2	-	-	-	31
Идиопатические нарушения ритма	8	7	14	38	18	17	-	6	108

Четвертой группе со стойкой желудочковой аллоритмией проводилось фиброгастроскопическое исследование и выявлено язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, этой же группе с целью изучения электрофизиологических параметров и функции синусового узла и проводящей системы сердца проводилась электрокардиостимуляция в чрезпищеводном варианте.

Пятую группу составили пациенты с выявленной во время исследования гипомagneемией.

Первая группа состояла из 140 пациентов с различными формами желудочковой аллоритмии. В группе было 53 мужчины и

87 женщин в возрасте от 15 до 56 лет. Средний возраст – 39,2 года ($\sigma = 10,6$; $m = 0,9$). В нее входили 78 больных с миокардиодистрофией, из них миокардиодистрофию хронического физического перенапряжения имели 27 человек, миокардиодистрофию на фоне подтвержденных хронических очагов инфекции – 51 человек. Миокардиодистрофия диагностировалась при условии наличия переходящих изменений зубца T и сегмента ST на ЭКГ. В результате проводимых медикаментозных проб по электрогенезу миокардиодистрофии были разделены на 2 основных класса: катехоламинзависимые (35 человек) и некатехоламинзависимые (43 человека). У 17 пациентов анамнестически диагностировали перенесенный ранее миокардит. У 45 человек причину нарушения ритма установить не удалось. Давность аритмии в этой группе от 3-х месяцев до 10 лет. На основании электрокардиографических критериев [54,84,105,110], экстрасистолию в 72% случаев можно было расценить как правожелудочковую, а в 28% как исходящую из левых отделов сердца. Однако, учитывая высокую неточность в топической диагностике желудочковых экстрасистолий на ЭКГ [54,55], конкретные задачи нашей работы, мы сочли возможным не анализировать в дальнейшем топические характеристики экстрасистолий.

Больные первой группы были разделены на 5 подгрупп в зависимости от формы и стойкости желудочковой аллоритмии. В первую вошло 43 пациента со стойкой формой желудочковой bigеминии (средний возраст – 40,4 года), во – вторую – 38 с нестойкой формой (средний возраст – 37,6 лет), которая во время исследования периодически исчезала и самопроизвольно возобновлялась. Третью подгруппу составили 20 пациентов со стойкой тригеминией (средний возраст – 43,3 года), четвертую

- 9 с нестойкой тригеминией (средний возраст - 40,7 лет). В пятой было 30 человек (средний возраст - 34,0 года), у которых во время исследования чередовались периоды би-, три-, квадригеминий при отсутствии закономерности чередования (табл. 2.2, рис.2.1).

Вторая группа состояла из 51 пациента с желудочковыми аллоритмиями, средний возраст - 28,4 года ($\sigma = 5,3$; $m = 0,7$). Из них 20 мужчин и 31 женщина. Давность аритмии от 2-х месяцев до 7 лет. В указанную группу входили 31 больной с миокардиодистрофией, развившейся на фоне хронических очагов инфекции или физического перенапряжения, подтверждающейся изменением конечной части желудочкового комплекса, 9 пациентов, у которых анамнестически диагностировали перенесенный ранее миокардит без объективных данных о наличии поражения сократительного миокарда, у 11 больных причину нарушения ритма установить не представлялось возможным.

В зависимости от формы и стойкости желудочковой аллоритмии больные были разделены также на 5 подгрупп (табл. 2.2). В первую вошло 15 пациентов со стойкой формой желудочковой бигеминии (средний возраст - 30,4 года), во вторую - 11 человек с нестойкой формой бигеминии (средний возраст - 27,3 года). Третья подгруппа состояла из 12 пациентов со стойкой формой тригеминии (средний возраст - 32,7 года), четвертая - из 4-х больных с нестойкой формой желудочковой тригеминии (средний возраст - 30,6 года). В пятой подгруппе было 9 человек с периодами чередования би-, три-, квадригеминий без определенной зависимости в их чередовании (средний возраст - 21,0 года). Всей этой группе (51 пациент) было

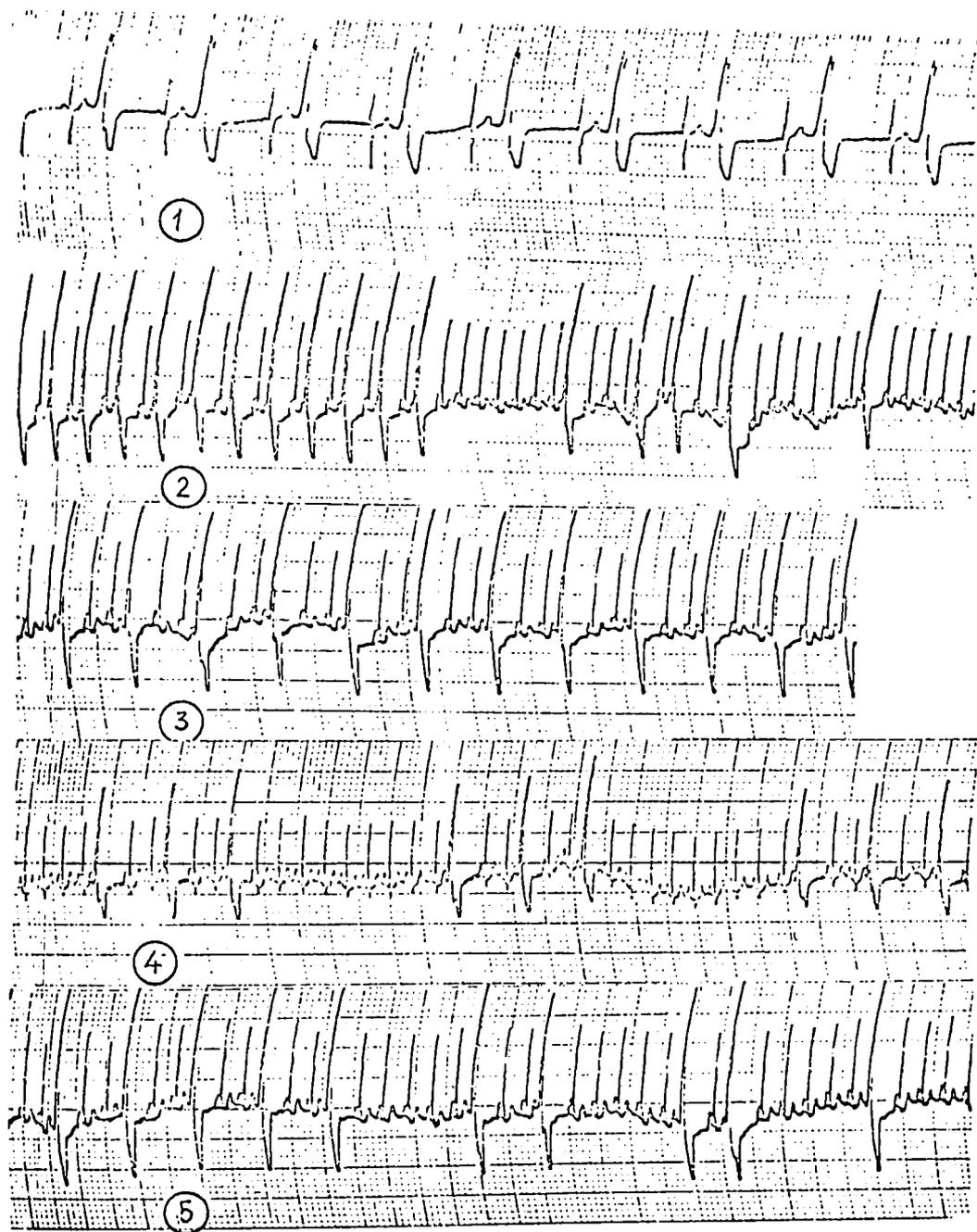


Рис. 2.1 Формы желудочковой аллоритмии

1. -стойкая форма желудочковой бигеминии;
2. -нестойкая форма желудочковой бигеминии;
3. -стойкая форма желудочковой тригеминии;
4. -нестойкая форма желудочковой тригеминии;
5. -би-, три-, квадригеминии.

Таблица 2.2

Распределение пациентов по форме аллоритмии и возрасту в первой и второй группе исследованных

(M ± m)

Форма аллоритмии	Первая группа		Вторая группа	
	Количество	Возраст	Количество	Возраст
Стойкая форма желудочковой бигеминии	43	40,4 ± 12,5	15	30,4 ± 5,2
Нестойкая форма желудочковой бигеминии	38	37,6 ± 9,2	11	27,3 ± 4,4
Стойкая форма желудочковой тригеминии	20	43,3 ± 8,6	12	32,7 ± 1,8
Нестойкая форма желудочковой тригеминии	9	40,7 ± 12,3	4	30,6 ± 8,4
Чередование би-, три-, квадригеминий	30	34,0 ± 10,4	9	21,0 ± 6,7

проведено внутрисердечное исследование и острая внутривенная проба с ритмиленом.

Третья группа обследованных состояла из 73 больных (мужчин - 34, женщин - 39) с экстрасистолической желудочковой аритмией на фоне миокардиодистрофии (50 человек) и у 23 пациентов

выявить патологию сердца не удалось. По ЭКГ критериям 43 пациента имели правожелудочковую и 30 - левожелудочковую экстрасистолию. Возраст больных - от 17 до 57 лет, средний - 37,1 года ($\sigma = 8,3$; $m = 0,9$).

Четвертую группу составили пациенты, поступившие в клинику по поводу желудочковой аллоритмии и у которых во время обследования (ФГС) выявили язвенное поражение желудка, двенадцатиперстной кишки. Всем им проводилось черезпищеводное электрофизиологическое исследование сердца для уточнения функции синусового узла, АВ соединения и выявления сопутствующего нарушения ритма и проводимости.

Пятую группу составили пациенты, у которых во время обследования было выявлено снижение содержания магния в плазме крови. В этой группе также проводилось черезпищеводное ЭФИ. В четвертой и пятой группах как метод оценки эффективности проводимой терапии использовался метод суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. С учетом целей и задач нашей работы мы не делили пациентов четвертой и пятой групп в зависимости от характера аллоритмии.

В 4 группу вошло 112 пациентов, в возрасте от 26 до 46 лет, средний возраст 33,8 лет ($\sigma = 4,7$; $m = 0,45$), (из них 81 мужчины и 31 женщина) с желудочковой аллоритмией, миокардиодистрофия физического перенапряжения по критериям А.Г.

Дембо диагностирована у 92 человек, 2 пациента перенесли миокардит в детстве, убедительных данных за патологию сердца не получено у 16 человек.

В 5 группу вошел 94 пациент, средний возраст 40,6 ($\sigma = 2,6$; $m = 0,27$) (47 – мужчин и 47 женщин) с желудочковой аллоритмией на фоне миокардиодистрофии физического перенапряжения у 71 человека, миокардиодистрофия на фоне хронических очагов инфекции у 7 человек, у 3 пациентов в анамнезе был перенесенный миокардит и выявить причину желудочковой аллоритмии со стороны сердца не удалось у 13 человек.

Работа велась на основе информированного согласия больных в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ, предъявляемыми медицинским исследованием с участием человека (Женева, 1993 год).

Миокардиодистрофия физического перенапряжения диагностировалась по критериям А.Г. Дембо, другие виды миокардиодистрофий – по критериям П.А. Бутченко, М.С. Кушаковского, Н.Б. Журавлевой (1980) [25, 40, 41].

Контроль эффективности ОМП и назначаемой per os терапии, а также электрофизиологические параметры и сочетание АЖЭ с другими нарушениями сердечного ритма и проводимости мы проводили с помощью инвазивных и неинвазивных методов исследования.

Из инвазивных методов мы использовали внутрисердечное ЭФ исследование. ЭФИ проводилось по следующей методике. В условиях ангиографической операционной под местной анестезией по методу Сельдингера пунктировалась правая бедренная вена. Через нижнюю полую вену в полость правых отделов сердца вводили два двухполюсных электрода 6F (USCI, США). Один из

них устанавливали у латеральной стенки правого предсердия в месте его соединения с верхней полой веной. Другой электрод устанавливали в полости правого желудочка поперек трехстворчатого клапана и использовали для регистрации электрограмм пучка Гиса. Одновременно регистрировали I и III отведения ЭКГ. Использовали регистратор «Мингограф - 34» (Simens, Elema, Швеция). Стимуляцию предсердий проводили с помощью отечественного электрокардиостимулятора ЭКСК - 0,2, генерирующего прямоугольной формы импульсы длительностью 2 мс. Сила тока в 2 раза превышала порог стимуляции. Исследование включало стимуляцию предсердий с возрастающей частотой, начиная с частоты превышающей на 10 имп/мин частоту синусового ритма. Частоту стимуляции постепенно повышали до достижения атриовентрикулярной блокады.

В ходе этого исследования определяли следующие показатели: время сердечного цикла Т, интервалы PQ, QT, доэкстрасистолический интервал (ДЭСИ) - измерение проводилось от начала синусового желудочкового комплекса до начала желудочкового экстрасистолического комплекса; послеекстрасистолический интервал (ПЭСИ) - время, измеряемое от начала экстрасистолического комплекса до начала желудочкового комплекса первого синусового цикла; послеекстрасистолический интервал PQ, а также компенсаторную паузу (КП) - сумму ДЭСИ и ПЭСИ. Образец графического измерения приведен на рисунке 2.2.

Также определяли время проведения импульса по АВ узлу. Интервал AH - время проведения от паранодальных участков правого предсердия (спайк А) до пучка Гиса (спайк Н). Интервал HV - время проведения от пучка Гиса до волокон Пуркинье сократительного миокарда (спайк V) - рис. 2.3.

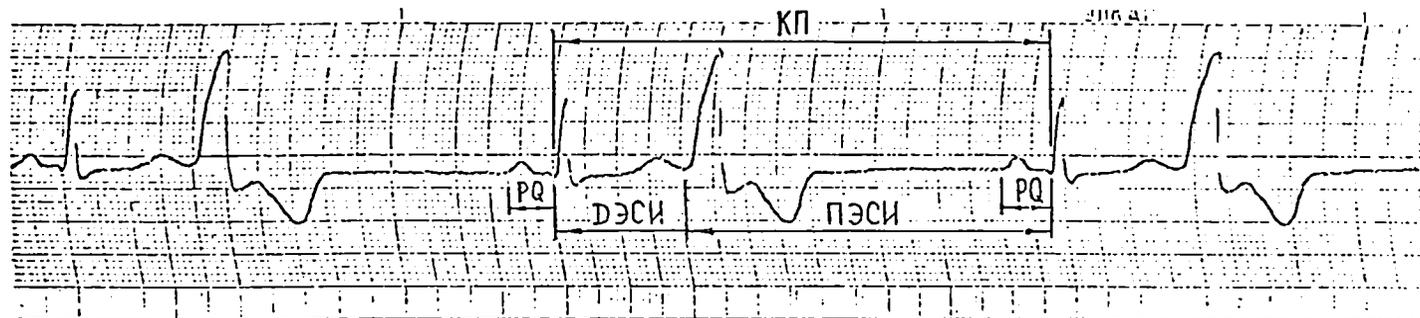


Рис. 2.2 Графическое измерение исследуемых показателей при алоритмированных желудочковых экстрасистолиях (объяснения в тексте).

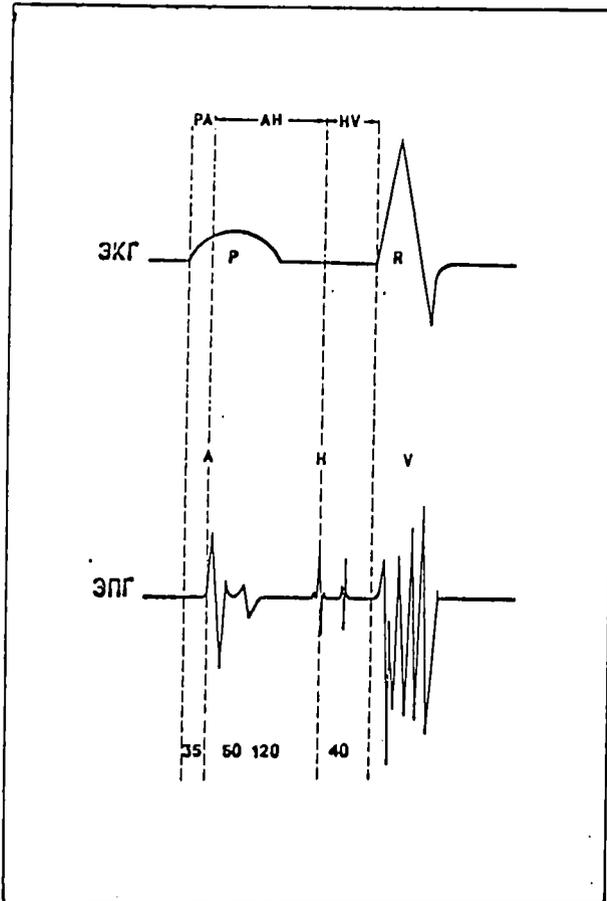


Рис. 2.3 Определение времени проведения по АВ узлу (объяснение в тексте)

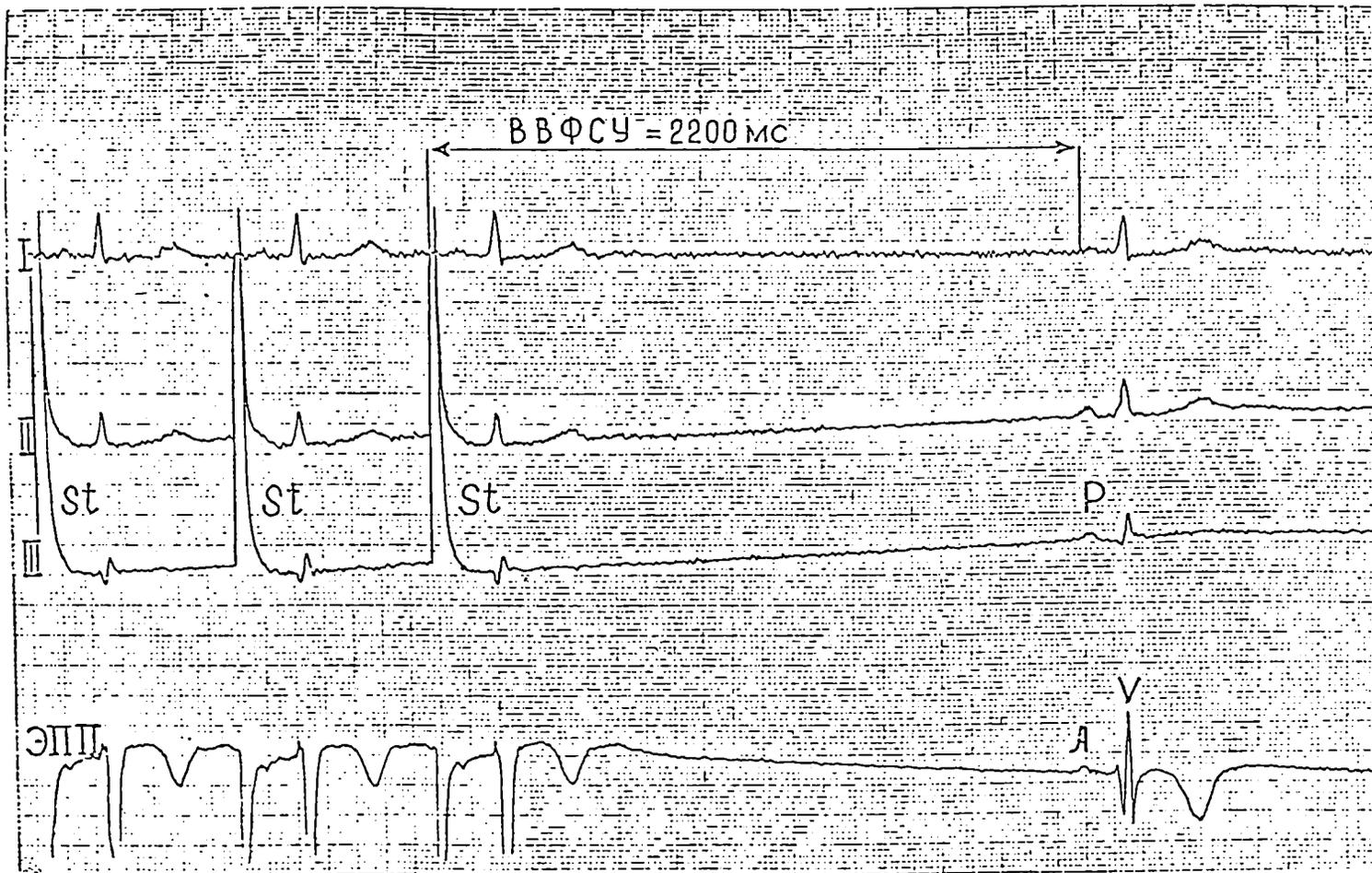


Рис. 2.4 Определение времени восстановления функции синусового узла ЭПП больного Н., ВВФСУ = 2200 мс (норма 1400 мс).

Также определяли точку Венкебаха, т.е. ту частоту стимуляции предсердий, при которой развивается блокада проведения II степени на уровне атриовентрикулярного узла; точку исчезновения экстрасистолии, т.е. ту частоту предсердной стимуляции, при которой прекращалась, имевшаяся до исследования, экстрасистолия. Время синоатриальной проводимости определяли по методике Narula O.S. [83,101,109,132,161,168,190].

Состояние синусового узла оценивали по длительности времени восстановления функции его (ВВФСУ). Проводили измерение паузы от последнего стимула, навязавшего предсердию более частый по сравнению со спонтанным ритм, и первым послестимуляционным синусовым циклом. Для более точной оценки функции синоаурикулярной зоны определяли коррелированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ). Его рассчитывали как разницу между максимальной продолжительностью послестимуляционной паузы и средней длительностью исходного кардиоцикла [15,18,19,83,101,109,132,135,161,168,190,226,228,230,] – рис. 2.4.

После определения вышеизложенных параметров мы проводили во время электрофизиологического исследования острую медикаментозную пробу с ритмиленом. Для этого в полость правого сердца через электрод – зонд одновременно вводили ритмилен (2 мг. на кг. массы тела) за 30 – 60 сек. Затем оценивали эффект препарата и рассчитывали время длительности синусового цикла, ДЭСИ, ПЭСИ, КП, послеэкстрасистолический интервал PQ, интервалы АН, НV, ВВФСУ, КВВФСУ, время синоатриального проведения.

Антиаритмический эффект атропина, обзидана, ритмилена, магния и кордарона оценивали во время острых медикаментозных

проб. Методология ОМП состояла в следующем. Каждому больному проводились ОМП со всеми пятью препаратами. Вся медикаментозная терапия отменялась за 48 часов до проведения проб. Для первой ОМП использовался атропин, затем через 48 часов – обзидан, далее через эти же сроки – сернокислая магнезия, ритмилен и кордарон. Исключение составили лишь те случаи, когда аллоритмированная экстрасистолия исчезала после ОМП и купирующий эффект держался более 48 часов. Тогда следующая проба проводилась после возобновления аритмии. ОМП проводили у пациента в положении лежа после предварительного отдыха в течении 10 – 15 минут в одни и те же утренние часы. Используемый препарат вводился внутривенно струйно из расчета в мг/кг. массы тела: атропин 0,02 мг, обзидан 0,2 мг, ритмилен 2,0 мг и кордарон 5,0 мг; сернокислый магний 25 мг. Все препараты вводились с примерно одинаковой скоростью за 30 – 60 секунд.

Во время всего исследования осуществляли визуальный контроль ЭКГ с помощью кардиоскопа. На кардиографе «Элкар» и непрерывно регистрировали ЭКГ при скорости движения ленты 50 или 100 мм/с. 500 – 1000 кардиоциклов до начала внутривенного введения препарата, весь период введения и 20 минут после окончания введения. Далее, на протяжении как минимум одного часа (максимум до 10 часов), регистрировались по 50 – 100 кардиоциклов каждые 15 минут. По ЭКГ рассчитывали интервалы Т, ДЭСИ, ПЭСИ, КР, PQ, QT, в послезекстрасистолическом синусовом комплексе до и после введения препарата.

Из неинвазивных методик мы использовали черезпищеводное ЭФИ, результаты которого по мнению многих авторов полностью сопоставимы с внутрисердечным ЭФИ [19,20,21], а также

метод суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Исследования ESVEM [N.Engl. J.Med. 1993; 329:445] проводившиеся в течении 6 лет, число больных 486, показали не только достоверную сравнимость результатов ЭФИ и холтеровского мониторирования, но даже некоторое преимущество холтеровского мониторирования по выявляемости сопутствующих нарушений ритма сердца и проводимости.

Использование эндокардиальной электрокардиостимуляции связано с целым рядом недостатков.

1. Введение эндокардиального электрода является инвазивным методом, требующим асептических условий и соответствующей подготовки врача;
2. Осложнения, связанные с трудностью доступа (необходимость пункции подключичной, кубитальной или других вен), гнойные, тромбозмболические и другие осложнения, особенно при более длительном нахождении электрода в полости сердца;
3. Нередко происходит дислокация эндокардиального электрода во время ЭКС;
4. Ограничена возможность частых повторных применений метода;
5. Применение эндокардиальной ЭКС возможно только в условиях специализированного кардиологического стационара.

Указанных недостатков лишен метод чрезпищеводной электрокардиостимуляции, который во многих клинических ситуациях успешно может заменить эндокардиальную ЭКС. Метод ЧПЭФИ относительно прост, безопасен для пациента, не требует сложной специальной подготовки персонала и может быть ис-

пользован как в общем стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Пищевод находится в непосредственной близости к левому предсердию, что позволяет использовать «пищеводные» электроды для регистрации электрической активности сердца. Хорошо известна клиническая ценность черезпищеводной электрокардиографии (ЧПЭГ) в диагностике нарушений сердечного ритма.

Клиническое значение черезпищеводной электрограммы было показано в 1906 году Cremer, а черезпищеводная электростимуляция сердца в эксперименте была проведена в 1952 году Zoll.

В 1957 году впервые B. Shafirof и J. Zinder показали возможность проведения электрокардиостимуляции с помощью электрода, введенного в пищевод в клинике. Спустя 12 – 14 лет после этого появились сообщения об успешном применении черезпищеводной электрокардиостимуляции желудочков сердца у больных с полной атрио-вентрикулярной блокадой (Burak B. и Furman S., 1969 г.). В настоящее время черезпищеводная электрокардиостимуляция широко применяется не только для лечебной, но и для диагностических целей.

Учитывая недостатки эндокардиальной электрокардиостимуляции и преимущества черезпищеводной методики мы у пациентов 4 и 5 группы использовали неинвазивный метод электрофизиологического исследования.

Всем пациентам на фоне отмены медикаментозного лечения (за 48 часов и более) проведена программированная компьютерная электрокардиостимуляция в черезпищеводном варианте. Для проведения черезпищеводного электрофизиологического исследования сердца нами использован комплекс аппаратуры, включаю-

щий персональную ЭВМ, сопряженную с кардиостимулятором ЭКСП-Д.

Алгоритм организации последовательности межимпульсных интервалов осуществляли программно. В программу стимуляции входило применение двухминутных стационарных последовательностей электростимулов с паузами между каждой последовательностью в 30 секунд. Частота первой стимулирующей серии на 20 стимулов в минуту превышала частоту исходного ритма исследуемого. Частота каждой последующей серии стимулов дискретно увеличивалась на 20 в минуту. При достижении атрио-вентрикулярной блокады, также после 30-секундного отдыха, проводилась сверхчастая стимуляция «пачками» из 20 стимулов со стационарным и экспоненциально сокращающимся интервалом между стимулами. Каждая серия сверхчастой стимуляции включала 5 «пачек», сначала стационарных, затем экспоненциальных. Сущность экспоненциальной «пачки» заключается в том, что на протяжении 20 стимулов от первого к последующему частота стимулов нарастала по экспоненте. Пауза между «пачками» составила 20 секунд. Проводилось 4 серии, с интервалом между сериями в 30 секунд, стимуляции «пачками». Частота стимулов в «пачках» в каждой серии составила соответственно 150, 180, 200, 300 в 1 минуту. Регистрацию электрокардиограммы в стандартных отведениях и пищеводной электрограммы осуществляли на электронном полиграфе и 6-канальных регистраторах биоэлектрических сигналов «6 - НЭК» и «Биосет 6000» со скоростью протяжки ленты 50 - 100 мм/сек с использованием 6 и 9 - полюсных электродов (ПЭДМ).

До стимуляции, после установки внутрипищеводных электродов, по ЭКГ рассчитывали: среднюю продолжительность сину-

сового цикла (T_c), длительность интервала от предсердного до желудочкового спайка по пищеводной электрограмме в синусовом комплексе ($A - V_c$). Все интервалы выражены в миллисекундах.

При каждой стимуляционной серии рассчитывали: интервал от начала артефакта стимула до начала желудочкового комплекса ($St - V$), время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) – интервал от последнего артефакта стимула вызвавшего желудочковый ответ, до начала первого синусового спайка A ; коррелированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ), которое рассчитывается как разница между ВВФСУ и длительностью среднего исходного кардиоцикла (в норме оно не превышает 525 мсек.); время синоатриального проведения (ВСАП), которое рассчитывали по методике Narula O.S. [190]. (в норме 120 – 140 мсек.); точка Венкебаха выражалась в частоте стимулов, при которой наступала АВ блокада II степени.

Проведение диагностической стимуляции в интактных условиях позволяет документировать функциональные показатели пейсмекерной и проводящей системы сердца при сохраненной вегетативной (симпатической и парасимпатической) иннервации, то есть не исключает влияние вегетативной нервной системы на величину основных показателей. Для выполнения поставленных в нашей работе задач всем пациентам (4 группы) описанная программа стимуляции повторялась в условиях медикаментозной денервации сердца по A. Jose и D. Collison. Для достижения блокады вегетативной нервной системы внутривенно струйно вводили атропин (0,02 – 0,04 мг/кг массы тела) и обзидан (0,2 – 0,4 мг/кг. массы тела). Рассчитывались и анализировались те же электрофизиологические показатели, которые мы использовали при интерпретации результатов в интактных условиях.

С целью изучения концентрации ионов магния в плазме крови у больных с АЖЭ и влияния сернокислой магнезии на аритмическую и экстрасистолическую деятельность сердца, пациентам пятой группы после интраназального введения черезпищеводного электрода и идентификации аллоритмии забирали кровь для определения магния в плазме. После этого проводили ЧПЭФИС по общепринятой методике [19, 35, 36, 101, 109, 114, 115, 190]. Затем внутривенно вводили 2,5 г. сернокислой магнезии, через 15 минут повторяли ту же программу стимуляции и определения магния в плазме. Уровень магния в сыворотке крови исследовали на биохимическом анализаторе "Cobas E Mira". Повторное исследование магния в сыворотке крови проводили после ОМП и через 6 месяцев перорального приема препаратов магния. Кроме магния на этом же анализаторе определяли содержание ионов Са, К, Na, в сыворотке крови.

Для оценки эффективности препаратов магния, ритмилена, обзидана, противоязвенной терапии при длительном пероральном лечении АЖЭ, нами использован метод суточного мониторирования ЭКГ. Использовались общепринятые критерии оценки антиаритмических препаратов – уменьшение общего количества экстрасистол не менее чем на 75%, парных – на 90% и более, и полное устранение групповых экстрасистол и желудочковой тахикардии.

Суточное мониторирование проводилось за сутки до назначения препаратов и после 2-х и 6-ти месячного приема их. Дизопирамид назначался в дозах 200 мг х 4 раза, обзидан 20 – 40 мг х 4 раза, соли магния – препарат Магне-В6 по 2т. х 3 раза в день. Противоязвенная терапия проводилась по трех- или четырехкомпонентной схеме: кларитромицин по 250 мг х 2

раза + метронидазол 400 мг х 3 раза + омепразол 20 мг х 2 раза - 7 дней или тетрациклин 500 мг х 4 раза + метронидазол 400 мг х 3 раза + омепразол 20 мг х 2 раза - 14 дней, в качестве 4 компонента мы назначали де-нол по 0,12 за 30 минут до еды 4 раза в день на 8 недель [37,58,67,112].

Суточную запись ЭКГ осуществляли с помощью 2-х канального портативного рекордера «Икар» (фирма «Вектор», Россия), а также "Medilog 4500" фирмы "Oxford" (Великобритания) в двух модифицированных отведениях, соответствующих отведениям V2 и V5. Анализ записи проводили в автоматическом режиме на компьютерном анализаторе той же фирмы. Контроль за правильностью диагностики желудочковой экстрасистолии осуществляли визуально на экране дисплея, после чего при необходимости в отчет вводили соответствующие поправки. Анализ суточной записи ЭКГ включал расчет средней величины общего числа желудочковых экстрасистол, количество эпизодов аллоритмии (би- и тригеминии), желудочковых куплетов, количество «пробежек» неустойчивой желудочковой тахикардии, (включая «пробежки» состоящие из 3-4 желудочковых комплексов с ЧСС 180 в минуту и больше), количество эпизодов брадикардии (ЧСС 60 и меньше в минуту), среднее количество наджелудочковых экстрасистол, а также «пробежки» наджелудочковой тахикардии (включая моно- и многофокусную наджелудочковую тахикардию, re-entry тахикардии и фибрилляцию-трепетание предсердий, критерий наджелудочковой тахикардии - 4 комплекса и больше).

При проведении повторных мониторингов ЭКГ мы просили соблюдать индивидуально подобранный идентичный режим двигательной активности, для этого каждый раз использовали стандартный дневник индивидуально подобранной двигательной

активности. Необходимо отметить, что у всех наших пациентов во время суточного мониторирования ЭКГ, несмотря на свободный, обычный для каждого пациента двигательный режим мы не выявили достоверных ишемических изменений ЭКГ (горизонтальное смещение сегмента ST вверх или вниз на 0,1 - 0,2 mV, продолжающееся не менее 1 минуты).

Фиброгастроудоденоскопия проводилась с помощью эндоскопа XQ - 20, Q - 20 "Olympus" по традиционной методике.

Статистическая обработка полученных данных проведена на компьютере с помощью пакета программ STATGRAPHICS. Рассчитывались общепринятые статистические показатели: средняя арифметическая величина (M), среднее квадратическое отклонение (σ), средняя ошибка средней арифметической (m). Достоверность различий вычислялась с помощью t -критерия Стьюдента. Уровень значимости различия (p) был принят равным 0,05.

ГЛАВА III. ИССЛЕДОВАНИЕ ВРЕМЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНОГО ЦИКЛА У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛУ- ДОЧКОВЫМИ АЛЛОРИТМИЯМИ.

Для оценки ритмической деятельности сердца при желудочковых аллоритмиях общедоступными методами исследования вполне определенное значение имеют такие характеристики как: 1) интервал сцепления экстрасистолы или доэкстрасистолический интервал, 2) послеекстрасистолический интервал, 3) длительность компенсаторной паузы, 4) частота базового синусового ритма или длительность собственного сердечного цикла [54, 84, 97, 110, 113]. Важным является изменение этих характеристик в зависимости от условий функционирования сердца и их особенности при различных видах аллоритмий.

Целью исследований настоящего раздела явилось выявление закономерных различий указанных временных интервалов при разных видах аллоритмий и связи их с длительностью собственного сердечного цикла.

Обследование 140 больных проводили в одни и те же утренние часы до назначения какого-либо медикаментозного лечения. После стандартного 15 - минутного отдыха на регистраторе со скоростью движения ленты 50 и 100 мм/сек. непрерывно регистрировали ЭКГ на протяжении от 500 до 1000 циклов.

Больные были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 43 больных со стойкой формой бигеминии и 38 пациентов с нестойкой формой. Во вторую группу вошли 20 больных со стойкой тригеминией и 9 больных с нестойкой. Третья группа обследованных составляла 30 пациентов, у которых во время

обследования чередовались периоды би-, три-, и квадригеминии при отсутствии закономерности чередования экстрасистол.

3.1 Временные показатели у больных с желудочковой бигеминией.

В группе больных со стойкими бигеминиями ДЭСИ составил 458,2 мс ($\sigma = 44,5$; $m = 6,8$). В группе с нестойкими бигеминиями этот показатель был равен 424,4 мс ($\sigma = 42,9$; $m = 6,9$). Достоверность различий в этих группах - $p < 0,01$. Послеэкстрасистолический интервал при стойких бигеминиях составил 1132,7 мс ($\sigma = 74,2$; $m = 11,2$). При нестойких этот интервал равнялся 1006,0 мс ($\sigma = 124,5$; $m = 20,2$), при $p < 0,001$. Продолжительность компенсаторной паузы при стойких бигеминиях равнялась 1590,9 мс, а при нестойких - 1430,4 мс. Продолжительность собственного цикла мы могли анализировать только при нестойкой бигеминии, так как при стойкой собственный цикл отсутствует, а структура сердечной деятельности состоит из чередования доэкстрасистолического и послеэкстрасистолического интервалов. При нестойкой бигеминии Т составил 902,4 мс ($\sigma = 56,2$; $m = 9,1$) - табл. 3.1, рис.3.1

Из полученных результатов видно, что при стойких бигеминиях ДЭСИ, ПЭСИ и компенсаторная пауза более продолжительны, чем при нестойких. Хотя «полноценность» компенсаторной паузы при стойкой бигеминии мы, естественно, не могли оценить, но видно, что при нестойких бигеминиях компенсаторная пауза значительно короче полной. Полная компенсаторная при них составляла бы $2T = 1804,8$ мс, а реальная равняется 1430,4 мс.

Таблица 3.1

Зависимость длительности ДЭСИ, ПЭСИ, КП и Т (в мс)
от формы желудочковой аллоритмии

Интервалы	Формы желудочковой аллоритмии							
	Стойкая Форма бигеминии	p<	Нестойкая Форма бигеминии	Стойкая Форма тригеминии	p<	Нестойкая форма тригеминии	Би, три- квадри- геминии	
Длительность сердечного цикла Т	М	-	902,4	979,3		816,0	848,5	
	σ	-	56,2	51,8	0,01	72,1	104,2	
	m	-	9,1	11,1		24,0	19,0	
ДЭСИ	М	458,2	424,4	485,5		432,5	478,9	
	σ	44,5	0,01	42,9	25,0	0,001	21,8	36,7
	m	6,8		6,9	5,5		7,2	6,7
ПЭСИ	М	1132,7	1006,0	1011,7		876,7	1018,2	
	σ	74,2	0,001	124,5	146,7	0,01	69,1	86,6
	m	11,2		20,2	32,6		23,0	15,8
КП	М	1590,9	1430,4	1497,2		1309,2	1497,1	
	σ	59,4	0,01	83,7	86,0	0,01	45,4	61,7
	m	5,0		13,6	19,5		15,1	11,3

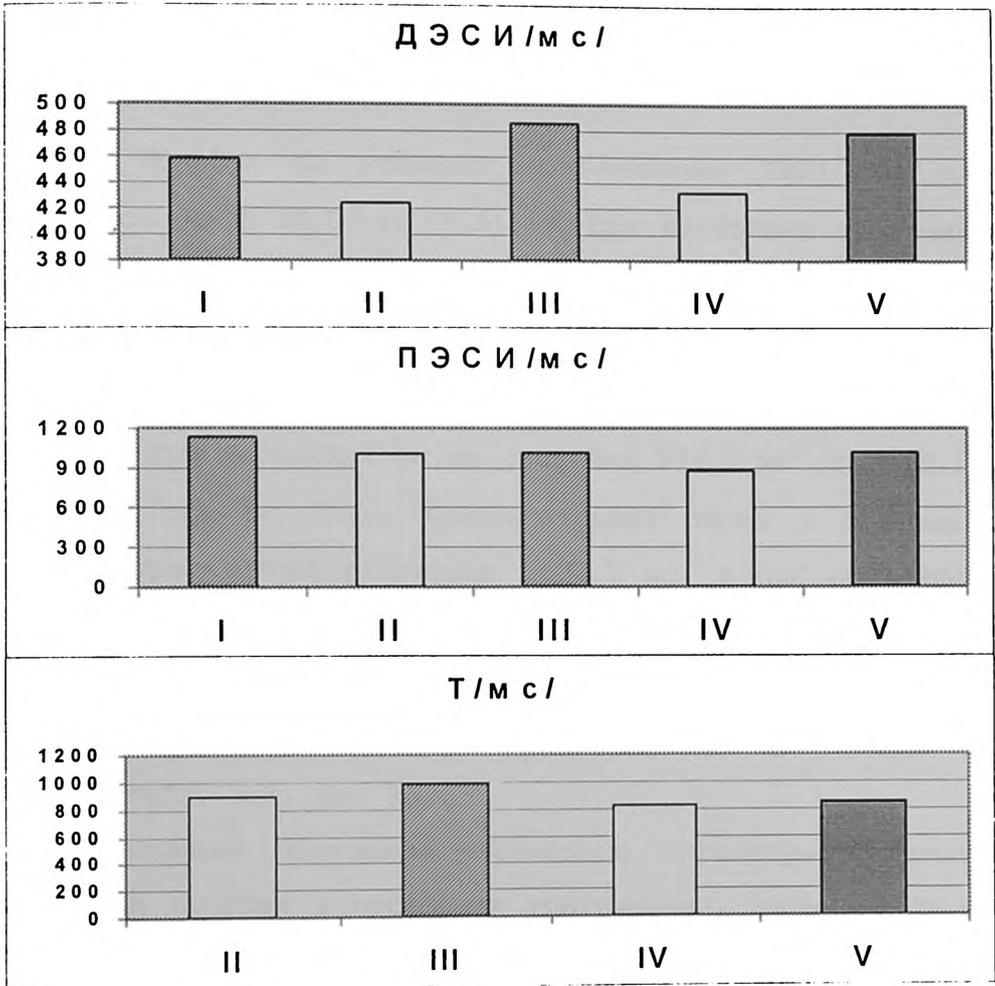


Рисунок 3.1 Зависимость длительности среднего ДЭСИ, ПЭСИ и T от вида аллоритмии

- I. Стойкая форма бигеминии
- II. Нестойкая форма бигеминии
- III. Стойкая форма тригеминии
- IV. Нестойкая форма тригеминии
- V. Би-, три-, -квадригеминии

3.2 Временные показатели у больных с желудочковыми тригеминиями.

У больных со стойкими тригеминиями ДЭСИ был равен 485,5 мс. ($\sigma = 25,0$; $m = 5,5$). А при нестойких тригеминиях ДЭСИ составил 432,5 мс ($\sigma = 21,8$; $m = 7,2$) достоверность различий $p < 0,001$. Послеэкстрасистолический интервал при стойких тригеминиях равнялся 1011,7 мс ($\sigma = 146,7$; $m = 32,6$), а при нестойких он же составил 876,7 мс ($\sigma = 69,1$; $m = 32,0$), при $p < 0,01$. Компенсаторная пауза у больных со стойкой тригеминией равнялась 1497,2 мс, а при нестойких – 1309,2 мс. Продолжительность собственного синусового цикла при стойкой тригеминии составила 979,3 мс ($\sigma = 51,8$; $m = 11,1$), а при нестойкой Т равнялся 816,0 мс ($\sigma = 72,1$; $m = 24,0$) – табл. 3.1, рис 3.1.

Сравнивая полученные временные параметры сердечного цикла при стойких и нестойких тригеминиях, видны их различия. Все временные параметры (Т, ДЭСИ, ПЭСИ, компенсаторная пауза) при стойких тригеминиях продолжительнее, чем при нестойких. Обращает внимание, что компенсаторная пауза как при стойкой, так и при нестойкой формах значительно меньше полной. При стойкой полная составила бы 1958,6 мс, а реальная равняется 1497,2 мс; при нестойкой полная составляла бы 1632,0 мс, а реальная равнялась 1309,2 мс.

3.3 Временных показатели сердечного цикла при различных видах желудочковых аллоритмий.

В исследованной группе с желудочковыми би-, три- и квадригеминиями ДЭСИ был равен 478,9 мс ($\sigma = 36,7$; $n = 6,7$). ПЭСИ в этой же группе равнялся 1018,2 мс ($\sigma = 86,6$; $n = 15,8$). Компенсаторная пауза у этой группы обследованных равнялась 1497,1 мс. Продолжительность собственного сердечного цикла у пациентов этой группы составила 848,5 мс ($\sigma = 104,2$; $n = 19,0$). Компенсаторная пауза в этой группе также не является полной. Полная компенсаторная пауза равнялась бы 1697,0 мс, а реальная равна 1497,1 мс.

Сопоставляя величины временных параметров сердечного цикла у больных с различными видами аллоритмий, выявляются их характерные особенности, которые иллюстрированы на рис. 3.1. Видно, что стойкая и нестойкая аллоритмия характеризуется тем, что при стойких формах ДЭСИ достоверно продолжительнее, чем при нестойких. Такие различия, возможно связаны с тем, что при стойких аллоритмиях удлиняется продолжительность рефрактерного периода, приводящее к увеличению мембранных постпотенциалов и создающее условия для асинхронной реполяризации клеток.

Постэкстрасистолический интервал при стойких аллоритмиях продолжительнее, чем при нестойких (рис 3.1) и его длительность является одним из условий «закрепления» механизма аллоритмического ритма, так же как продолжительность доэкстрасистолического интервала. Как видно из рис. 3.1 и табл. 3.1, длительность ДЭСИ и ПЭСИ при би-, три-, квадригеминиях

занимает промежуточное положение между стойкими би- и тригеминиями, но больше соответствующих периодов при нестойких би- и тригеминиях.

Продолжительность собственного цикла наибольшая при стойких тригеминиях и наименьшая при нестойких (рис. 3.1, В). Во всех группах аллоритмий Т достоверно отличаются друг от друга ($p < 0,001$), кроме различий между би-, три-, квадригеминиями и нестойкой тригеминией.

Можно полагать, что медленный синусовый ритм является одним из условий стойкой аллоритмии, что согласуется с законом Лангендорфа [45, 54]. Учитывая, что при стойких аллоритмиях более продолжительны все временные характеристики сердечного цикла, логично предположить, что условием, определяющим стойкость аритмии, является продолжительность Т, которая, в свою очередь, обуславливает продолжительность ДЭСИ, а ПЭСИ прямо пропорционален ему (ДЭСИ).

Факт зависимости ДЭСИ, ПЭСИ и КП от частоты исходного синусового ритма достаточно убедительно можно проиллюстрировать, если пронормировать каждый показатель на Т (табл. 3.2, рис. 3.2). Видно, что несмотря на достоверные различия в реальной компенсаторной паузе у больных со стойкими и нестойкими тригеминиями, эти же показатели, нормированные на Т, достоверно не различаются и составляют при стойких 1,5 при нестойких 1,6.

Обращает внимание и то, что длительность собственного цикла при стойких аллоритмиях близка к секунде и форма распределения значений Т в этой группе была асимметрична со смещением плотности вероятности в сторону более

Таблица 3.2

Зависимость нормированных показателей ДЭСИ, ПЭСИ и КП (в мс) на среднюю продолжительность синусового кардиоцикла (Т) от формы желудочковой аллоритмии

	Бигеминии			Тригеминии			Би-, три-, квадри- геминии
	Стойкая форма	p<	Нестойкая форма	Стойкая форма	p<	Нестойкая форма	
Т	-	-	902,4	979,3	0,01	816,0	848,5
ДЭСИ	458,2	0,01	424,4	485,5	0,001	432,5	478,9
ДЭСИ/Т	-	-	0,5	0,5	0,001	0,5	0,6
ПЭСИ	1132,7	0,001	1006,0	1011,7	0,01	876,7	1018,2
ПЭСИ/Т	-	-	1,1	1,0	0,01	1,1	1,2
КП	1590,9	0,01	1430,4	1497,2	0,01	1309,2	1497,1
КП/Т	-	-	1,6	1,5	0,01	1,6	1,8

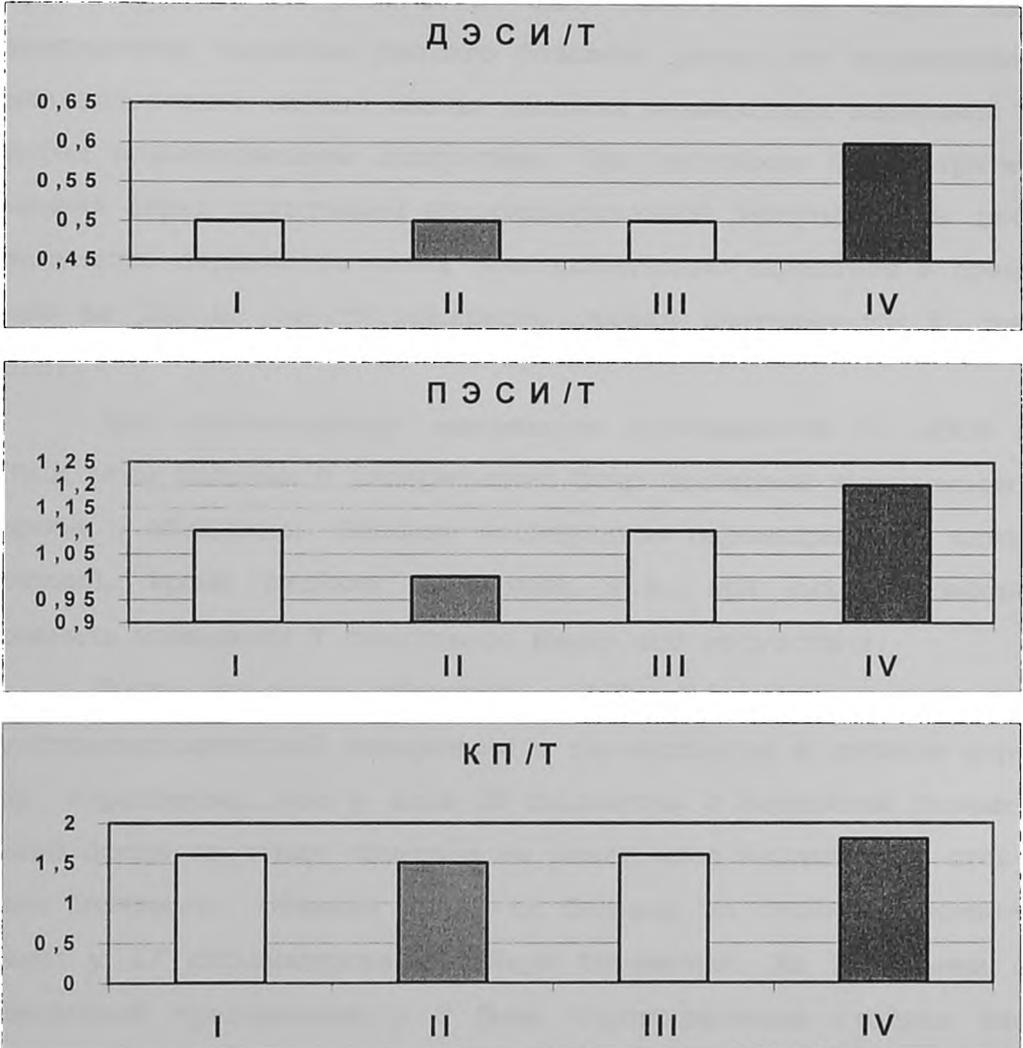


Рисунок 3.2 Зависимость нормированных показателей ДЭСИ, ПЭСИ и КП (в мс) на среднюю продолжительность синусового кардиоцикла (Т) от формы желудочковой аллоритмии.

- I. Нестойкая форма бигеминии;
- II. Стойкая форма тригеминии;
- III. Нестойкая форма тригеминии;
- IV. Би-, три-, квадригеминии

редкого от средней ритма, т. е. у большинства больных синусовый ритм был реже 60 в одну минуту. Еще одним подтверждением значения редкого базового ритма для возникновения аллоритмии служат данные анализа межцикловых колебаний Т перед возникновением аллоритмии. При нестойких би- и тригеминиях перед появлением аллоритмированной экстрасистолы длительность сердечного цикла последовательно нарастает в среднем на 180 мс от стационарного уровня длительности Т (рис 3.3).

Для подтверждения значимости длительности Т, ДЭСИ и ПЭСИ всем больным с аллоритмиями была проведена внутривенная проба с обзиданом. Анализу подвергнуты параметры всех аллоритмий, кроме стойких бигеминий, т.к. при них невозможно оценить изменения Т синусового ввиду его отсутствия.

После введения обзидана у 90% произошло усугубление экстрасистолической аллоритмии с переводом ее в стойкую форму. Характерно, что у всех 38 пациентов с нестойкой бигеминией после введения обзидана не менее часа наблюдалась стойкая бигеминия. Обзидан из 20-ти больных со стойкой тригеминией у 17 спровоцировал стойкую бигеминию. Из 9 больных с нестойкой тригеминией у 8 была спровоцирована стойкая би- или тригеминия. У 27 больных из 30 с би-, три-, квадригеминией после введения обзидана не произошла трансформация в стойкую би-, три- или квадригеминию.

Таким образом, у подавляющего большинства больных обзидан усугубляет аллоритмию. Наиболее понятной основой этого действия препарата является его достоверный угнетающий эффект на функцию синусового узла. В исследуемой группе это так же подтверждается тем, что длительность собственного

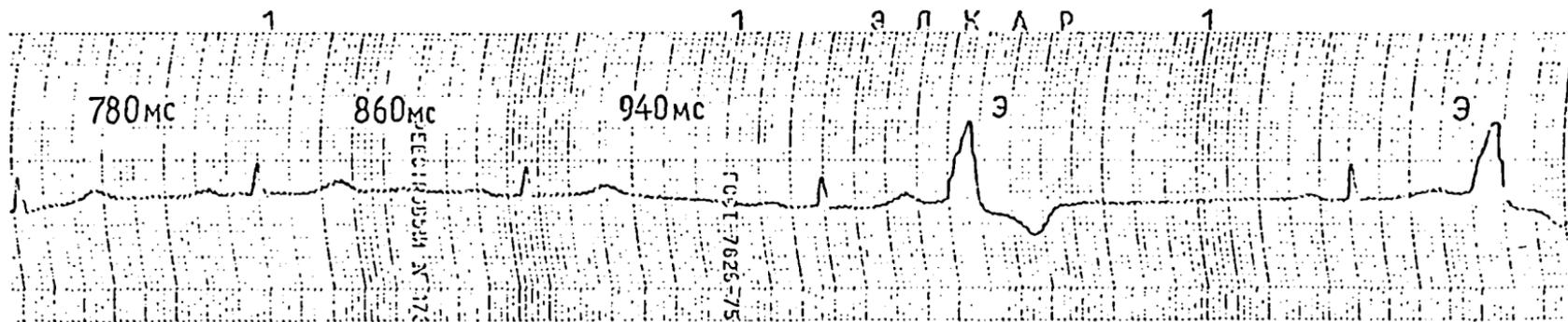


Рис. 3.3 Периодика Лангендорфа перед возникновением желудочковой бигеминии (объяснения в тексте).

изменило длительность ДЭСИ, ПЭСИ (рис. 3.4). У больных при нестойких бигеминиях ДЭСИ увеличился с 417,8 мс ($\sigma = 39,7$; $m = 6,4$) до 457,8 мс ($\sigma = 41,3$; $m = 6,2$) при $p < 0,01$, перед возникновением стойкой бигеминии. При переводе би-, три-, квадригеминий в стойкую аллоритмию одного вида значительного изменения ДЭСИ не произошло. До введения он составлял 470,0 мс ($\sigma = 34,2$; $m = 6,2$) после 467,3 мс ($\sigma = 41,7$; $m = 7,6$). После введения обзидана при усугублении аллоритмии достоверно увеличился ПЭСИ. При нестойкой бигеминии он возрастал с 1176,0 мс ($\sigma = 72,6$; $m = 6,6$) до 1300,0 мс ($\sigma = 86,2$; $m = 9,3$) при $p < 0,001$.

При нестойких тригеминиях ПЭСИ удлинялся от 1030,0 мс ($\sigma = 61,7$; $m = 20,5$) до 1248,0 мс ($\sigma = 64,2$; $m = 12,3$) при $p < 0,01$. В том случае, когда введение обзидана не усугубляло аллоритмию, у пациентов наблюдался довольно частый исходный ритм и Т составлял 680 мс, а под воздействием обзидана его длительность увеличилась только до 830 мс.

Применение обзидана также подтвердило зависимость применений ДЭСИ и ПЭСИ от Т. Как и ранее, нормированные коэффициенты ДЭСИ/Т, ПЭСИ/Т и КП/Т до и после введения обзидана достоверно не отличаются.

Подводя итоги исследования временных параметров сердечного цикла у больных с желудочковыми аллоритмиями, мы выявили ряд основных закономерностей. При различных видах аллоритмий существует достоверная разница в продолжительности ДЭСИ и ПЭСИ. Особенно явно эти различия проявляются

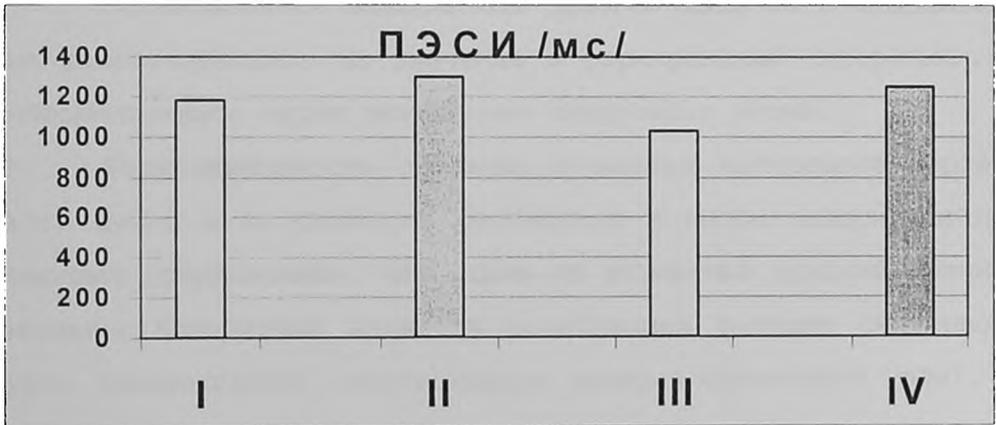
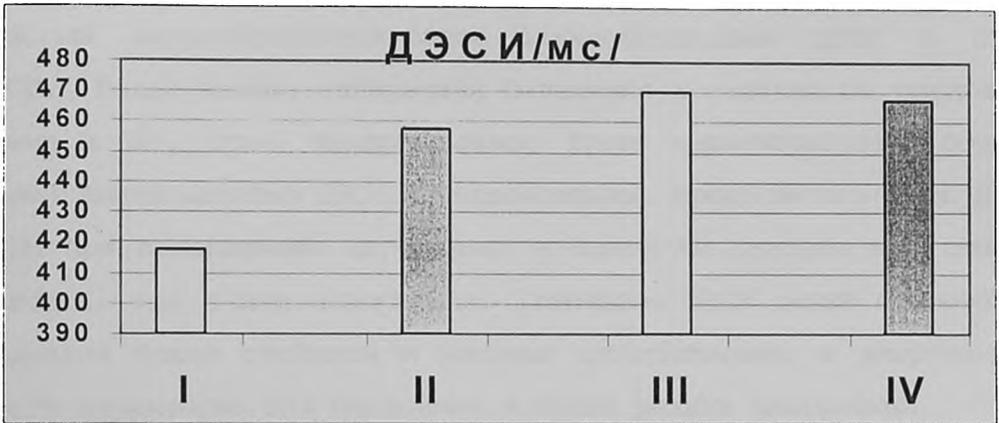


Рисунок 3.4 Изменение длительности ДЭСИ, ПЭСИ после внутривенного введения обзидана.

Белые столбики - нестойкая форма аллоритмии;
Серые столбики - стойкая аллоритмия, вызванная воздействием обзидана.

между стойкой и нестойкой формами аллоритмий. Стойкие формы характеризуются более продолжительными ДЭСИ и ПЭСИ. Более частые аллоритмии бигеминия в отличии от тригеминии и би-, три-, квадригеминии) также характеризуется большей длительностью ДЭСИ. Следовательно, продолжительность ДЭСИ при аллоритмиях определяет в какой-то степени как стойкость, так и вид аллоритмии. Удлинение ПЭСИ также сопровождается более стойкими и частыми аллоритмиями, а укорочение его характерно для нестойких и более редких аллоритмий.

Установленная зависимость ДЭСИ и ПЭСИ от Т показывает не самостоятельное их значение в формировании аллоритмии, а опосредованное через замедление синусового ритма.

Ритмозависимость основных временных интервалов сердечного цикла и их связь со стойкостью и видом аллоритмии позволяет предположить, что одним из возможных условий возникновения аллоритмий является ослабленная функция синусового узла (неадекватная адаптационная реакция синусового узла).

ГЛАВА IV. ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АЛЛОРИТМИЯМИ.

Мы показали взаимосвязь частоты исходного ритма и основных временных характеристик сердечного цикла с видом и стойкостью аллоритмий. Несмотря на то, что результаты исследования были получены без специальных тестовых воздействий, мы обосновали возможную роль дисфункции синусового узла в возникновении и функционировании желудочковых аллоритмий. Цель настоящего раздела исследования состояла в изучении функции синусового узла, проводящей системы сердца и их взаимосвязи с временными параметрами сердечного цикла у больных с желудочковыми аллоритмиями.

Основными методами были внутрисердечное и чрезпищеводное электрофизиологическое исследование.

4.1. Исследование показателей функции синусового узла, предсердно-желудочковой проводимости и временных параметров сердечного цикла у больных с желудочковыми аллоритмиями с помощью метода внутрисердечного электрофизиологического исследования сердца.

Внутрисердечное электрофизиологическое исследование проведено 51 пациенту с желудочковыми аллоритмиями в условиях предварительной отмены медикаментозной терапии не менее чем на 48 часов. Основные результаты, полученные при исследовании этой группы, представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Исходные данные по всей группе

	Т	РQ	QT	ДЭСИ	ПЭСИ	(.)В	(.)Э	AV	АН	НV	ВВФСУ	КВВФСУ	СА	РQ пост Ех.
М	902	158	385	421	1106	129	122	151	102	45	1620	786	144	167
σ	219	33	53	56	263	32	32	37	39	16	646	529	49,3	62,6
m	31	4,7	7,5	8	37,5	4,5	4,5	5,3	5,5	2,3	92	75,6	7,6	6,8

Анализируя среднюю длительность синусового сердечного цикла (Т) у 51 пациента исследуемой группы, видно, что она составила 902 мс, с довольно выраженным разбросом значений в группе ($\sigma = 219$ мс), несмотря на выраженный разброс значений, базовый ритм исследуемых был около 66 сердцебиений в 1 минуту. Это безусловно можно расценить как склонность к брадикардии, учитывая тот факт, что мы рассчитывали Т после введения электродов в полость сердца перед началом процедуры ЭФИ. Вполне вероятно, что сама обстановка ангиографической операционной, пункционное или после венесекции введение электродов доступом через бедренную вену не могло не повлиять на эмоциональное состояние больных, тем не менее, вместо закономерной склонности к тахикардии, мы имели явную тенденцию в общей группе к брадикардии. Следовательно, даже в общей группе желудочковая аллоритмия функционирует у пациентов с наклоном к брадикардии.

Величина второго анализируемого параметра не дает повода к обсуждению, ибо интервал PQ у всей группы равнялся 158 мс ($\sigma = 33$ мс), что не превышает обычные нормативные показатели.

Роль следующего анализируемого показателя интервала QT до сих пор не совсем ясна в возникновении аритмии, как и довольно большие колебания этого показателя у здоровых людей. Из нормированных показателей QT нам наиболее импонирует использование систолического показателя [47,84,183], который нормирует QT относительно базового ритма. В исследуемой группе $QT = 385$ мс ($\sigma = 53$ мс), а систолический показатель равен 0,42, что соответствует установленной норме.

В данной группе ДЭСИ составил 421 мс ($\sigma = 56$ мс). Таким образом, экстрасистола, в среднем, начиналась на 36 мс позже окончания зубца Т, т.е. не являлась экстрасистолой типа R на Т, но и не противоречила времени возникновения истинной экстрасистолы [54,84,105,110].

Послеэкстрасистолический интервал у обследованных составил 1106 мс ($\sigma = 263$). Величина ПЭСИ сама по себе ни о чем не говорит, но в этой группе сумма ДЭСИ и ПЭСИ равна 1527 мс, в то время как продолжительность двух Т в этой группе равняется 1804 мс. Таким образом, видно, что компенсаторная пауза после аллоритмированной желудочковой экстрасистолы по всей группе меньше полной компенсаторной паузы на 277 мс. На основании этих значений ни коим образом нельзя делать вывод, что аллоритмии сопровождаются неполной компенсаторной паузой по той причине, что разброс ПЭСИ ($\sigma = 263$ мс), как и Т ($\sigma = 219$ мс), достаточно широк. Предварительно из этого можно сделать лишь одно заключение, что средний ПЭСИ в этой группе около 1100 мс, что соответствует биениям сердца около 55 раз в минуту, а это само по себе может являться одним из механизмов закрепления аритмии.

Исследуя возможности предельного укорочения рефрактерного периода системы АВ узел - общий пучок Гиса в этой группе, можно констатировать факт, что точка Венкебаха составила 129 предсердных биений в минуту, а это является, по крайней мере, нижней границей условно принятой нормы [101,109,132,161,168,190,230], и по данным некоторых авторов значительно ниже ее [101].

Многим авторам, ранее исследовавшим СССУ, было известно, что изолированное поражение синоатриальной зоны не пра-

вило [26,76,129,162], а скорее исключение. Не высказываясь о конкретной причине такого взаимодействия, мы все таки можем говорить, что в исследованной нами группе функциональное состояние системы АВ узел - общий пучок Гиса неполноценно. Точка экстрасистолы, т.е. та частота предсердной стимуляции, при которой исчезала экстрасистолия в исследуемой группе, находится вблизи точки Венкебаха.

Общепринято, что интервал АН отражает время проведения импульса между паранодальными участками предсердий и общим стволом пучка Гиса. В исследуемой нами группе он находился в пределах колебаний, допустимых для здоровых людей и составил 102 мс ($\sigma = 39$ мс).

Время проведения импульса до сократительного миокарда желудочков по ветвям пучка Гиса и волокнам Пуркинье принято анализировать по интервалу HV. В данной группе этот интервал составил 45 мс ($\sigma = 16$ мс), что соответствует условно принятой норме. Интервал AV, отражающий общее время проведения от паранодальных участков предсердий до миокарда желудочков в группе обследованных, был нормальным и соответственно составил 147 мс ($\sigma = 37$).

Из анализируемых в этой группе параметров явное внимание обращает продолжительность общего времени ВФСУ. Несмотря на то, что оно безусловно зависит от Т и по данным различных авторов имеет выраженные колебания, но большинством исследователей ВВФСУ, превышающее 1600 мс, признается одним из критериев несостоятельности синусового узла [83,101,109,161]. Конкретно в этой группе мы не брали на себя смелость высказываться «о слабом» или «сильном» узле, но позволим себе заметить, что пауза в 1600 мс после любого возможного пар-

ксизма вполне достаточна для появления клинических признаков недостаточности мозгового кровообращения (приступов Адамса-Стокса и его эквивалентов). На сегодняшний день считается относительно достоверным признаком нарушения функции синусового узла не общее время восстановления его деятельности, а нормированный показатель по исходной частоте сердечных биений. Вычисляя этот показатель в среднем по группе, мы получили продолжительность КВВФСУ 786 мс ($\sigma = 529$), что по общим критериям значительно превышает норму. Более того, здесь же мы обязаны отметить, что из анализируемых 51 пациента (как и далее) нам пришлось исключить больных с аллоритмиями, ВВФСУ у которых равнялось 30 и 90 с. и, естественно, КВВФСУ у них составляло бы, по крайней мере, больше 2500 мс. Такие цифры могли бы ввести в заблуждение читателя, хотя они и не являются исключением из правила, а скорее подтверждают его. Но учитывая тенденцию ориентироваться на средний показатель, мы сочли нужным исключить этих больных из общей статистики, ибо наши данные были бы неправильно поняты. Таким образом, даже при исключении больных с остановкой синусового узла на долгое время, средние показатели скорректированного времени говорят о том, что в общей обследованной группе больных с аллоритмиями прослеживается явная закономерность увеличения КВВФСУ, причем у 27 (53%) пациентов КВВФСУ превышало установленную норму, т.е. являлось общепринятым показателем слабости синусового узла, у 24 (47%) исследуемых КВВФСУ было нормальным. Это едва ли на уровне современных исследований дает возможность усомниться в роли функционально неполноценного синусового узла в возникновении и существовании аллоритмий.

Синоатриальное время в исследованной группе равнялось 144 мс ($\sigma = 49,3$). Эта величина превышает нормативные показатели и говорит о несостоятельности синоатриальной зоны у обследованных.

Последним анализируемым временным параметром был интервал PQ в первом синусовом послезекстрасистолическом биении. Из приведенных в таблице 4.1 данных видно, что в этой группе интервал PQ в послезекстрасистолическом биении равнялся 167 мс ($\sigma = 62,6$), что само по себе говорит только о том, что имеется некоторое торможение проведения нормального синусового импульса после экстрасистолы в системе АВ узел – Гис – Пуркинье. Это может только настораживать в соответствии с данными, полученными при определении точки Венкебаха, но еще убедительно ни о чем не говорит.

Таким образом, при анализе всей совокупности исследуемых с желудочковыми аллоритмиями мы, можем отметить, что исходный синусовый ритм у них редок; точка Венкебаха достаточно преждевременна, точка экстрасистолии соответствует точке Венкебаха, ВВФСУ превышает общеустановленные критерии, КВВФСУ и СА также превышают нормальные величины, а PQ в послезекстрасистолическом синусовом сокращении имеет общую тенденцию к удлинению в сравнении с PQ в синусовом цикле.

4.2 Зависимость временных параметров сердечного цикла от состояния синусового узла.

Для правильного понимания полученных результатов ЭФИ у больных с желудочковыми аллоритмиями, кроме анализа средних

показателей по всей группе, представляется необходимым их сравнительный анализ в зависимости от состояния синусового узла, т.е. у пациентов КВВФСУ которых превышало условно принятую норму (525 мс), и у тех, где КВВФСУ находилось в пределах допустимых колебаний. Такое разделение необходимо по той причине, что разброс значений в общей группе велик и средние результаты могут не только ни о чем не говорить, но и полностью нивелировать истинные результаты исследования или показывать тенденцию только в общем виде, не конкретизируя истинных взаимоотношений. Таким образом, для корректного анализа общая совокупность разделена на две группы: первая группа – 27 пациентов с КВВФСУ больше нормы, вторая – 24 исследуемых с нормальными показателями КВВФСУ. Сравнительные результаты электрофизиологических показателей сердца у больных с желудочковыми аллоритмиями в зависимости от функции синусового узла приведены в таблице 4.2.

Проводя сравнительную оценку исследованных временных параметров в первой группе больных, видно, что Т не значительно, но больше, чем во второй группе ($P < 0,05$), хотя казалось, можно ожидать значительно большей брадикардии в первой группе. Это только подтверждает тот факт, что длительность исходного синусового цикла еще не является критерием состояния синусового узла. Это еще больше подтверждается при сравнении Т во всей группе с его значениями в группе 1, где отличия недостоверны. Интервал PQ, как и интервал QT, в первой и второй группах колебался в пределах нормальных величин и незначительно различался в этих двух группах.

Таблица 4.2

Электрофизиологические показатели сердца
У больных с желудочковыми аллоритмиями

Показатели	Общая группа		I группа		II группа	
	М	$\sigma/\pm m$	М	$\sigma/\pm m$	М	$\sigma/\pm m$
T	902	219/31	965	258/50	840	202
PQ	158	33/5	156	34/7	166	22/4
QT	385	53/8	382	64/12	368	40/8
ДЭСИ	421	56/8	435	63/12	397	41/8
ПЭСИ	1106	263/3	1082	204/39	1179	216/43
(.)В	129	32/5	118	31/6	145	33/7
(.)Э	122	32/5	151	33/7	123	25/5
AV	147	37/5	158	38/7	147	12/2
АН	102	39/6	116	42/8	107	31/6
HV	45	16/2	43	16/3	40	20/4
ВВФСУ	1620	646/92	1973	520/100	837	405/81
КВВФСУ	786	529/76	1025	427/82	186	84/17
СА	144	49/8	174	23/5	104	27/8
PQ Пост- Ех	167	63/7	173	46/8	166	22/4

Примечание. Сокращения, используемые в таблице, расшифрованы в материалах и методах. Значения (.)э и (.)в даны в стимулах за минуту, все остальные показатели выражены в мс и округлены до целых величин.

Абсолютная продолжительность интервала QT во всех трех группах, как и нормированная на T, не превышала нормальных величин и достоверно не различалась в анализируемых группах.

Продолжительность ДЭСИ в 1-й группе достоверно превышала таковую во 2-й ($p < 0,05$). Можно было думать, что у обследованных, имеющих данные за СССУ, ДЭСИ длиннее, чем у пациентов с нормальной функцией синусового узла, но это не так, ибо при нормировании ДЭСИ в каждой группе на T показывает, что нормированные коэффициенты достоверно не различаются и составили 0,45 в 1-ой и 0,47 во 2-й группе, а в общей – 0,46. Это показывает, что ДЭСИ зависит от исходной частоты сердечных сокращений и согласуется с нашими данными.

Длительность ПЭСИ хотя отличалась в 1 и 2 группах ($p < 0,05$), но более продолжительный ПЭСИ характерен для 2 группы. С учетом величин ПЭСИ и ДЭСИ в 1 и 2 группах при вычислении видно, что во 2 группе компенсаторная пауза была почти классически полной и только на 100 мс короче 2 T, в то время как в 1-й группе компенсаторная пауза на 400 мс короче полной.

У пациентов 1 и 2 групп точка Венкебаха достигалась при достоверно различных частотах стимуляции ($p < 0,01$), причем, если в группе с «нормальным» синусовым узлом точка Венкебаха находилась в физиологических пределах – 145 стимулов в минуту ($\sigma = 33$), то у больных 1 группы она достигалась уже на 118 стимулах ($\sigma = 31$). Таким образом, можно полагать, что нарушение функции синусового узла сопровождается и несостоятельностью АВ соединения, нарушение функциональной способности которого, в свою очередь, может являться одним из факторов, способствующих возникновению экстрасистолии

[85, 108, 218, 193, 197, 198, 201, 203, 210, 212]. Это подтверждается и тем, что в первой группе продолжительность интервала PQ в послезекстрасистоле больше, чем в синусовом цикле (173,6; $\sigma = 46,3$). Причем надо отметить, что у 4 больных послезекстрасистолический PQ составил в среднем 400 мс.

Точка экстрасистолы в трех группах достоверно не различалась. Это говорит о том, что как в 1, так и во 2 группах желудочковые аллоритмированные экстрасистолы ритмозависимы. Обращает на себя внимание явная близость точки Венкебаха и точки экстрасистолы в 1 группе при значительном их различии во 2-й. Сравнительный анализ интервалов AH, HV, и AV показал отсутствие групповых различий и соответствие во всех группах продолжительности всех интервалов нормальным величинам. Это только подтверждает тот факт, что в исследуемую категорию не были включены пациенты с синдромами преждевременного возбуждения желудочков. В то же время это не противоречит тому, что в 1 группе есть данные за функциональную несостоятельность АВ соединения, т.к. в исходном состоянии АВ блокад не наблюдалось, интервал PQ находился в пределах нормы, а точка Венкебаха, хотя и достигалась преждевременно, но все-таки при средней частоте предсердной стимуляции 118 в 1 минуту, что говорит о ранней, частотозависимой АВ блокаде.

Анализируя абсолютное время ВФСУ обращает на себя внимание то, что в первой группе оно более чем в два раза продолжительнее, чем во второй группе и равно почти 2 с и хотя времени ВФСУ не придается ведущего самостоятельного значения в диагностике СССУ, тем не менее оно значительно превышает ориентировочные установленные нормы. Тут же следует оговориться, что при расчете абсолютного как и КВВФСУ в 1 группе

нам пришлось исключить двух пациентов, у которых синусовый источник возобновил свою деятельность через 30000 – 90000 мс.

Наиболее разительная межгрупповая разница отмечается в продолжительности КВВФСУ, по показателям которого относительно нормы и были разделены группы. У обследованных пациентов со слабым синусовым узлом КВВФСУ было настолько велико (1025,0 мс), что даже несмотря на малую продолжительность этого показателя во 2 группе (186,6 мс) у всех больных с желудочковыми аллоритмиями среднегрупповое КВВФСУ составило 786,0 мс. Такие же выраженные межгрупповые различия ($p < 0,001$) наблюдались при сравнении СА, которое в первой группе составило 174,2 мс ($\sigma = 23,0$), а во второй – 104,3 мс ($\sigma = 27,0$). Однозначность разницы КВВФСУ и СА в «слабой» и «сильной» группах наводит на мысль о том, что именно состояние всей синоаурикулярной зоны, а не изолированного синусового узла, определяет КВВФСУ, тем более, что измерить истинное КВВФСУ можно только при установке электрода в синусовый узел.

Заканчивая сравнительный анализ полученных данных у пациентов на фоне нормальной и нарушенной функции синусового узла (группы 1 и 2), можно констатировать, что наибольшие изменения пейсмекерной и проводящей системы сердца наблюдается у пациентов 1-й группы. Исходный синусовый ритм редок, компенсаторная пауза значительно короче полной, точка Венкебаха достигается преждевременно, точка экстрасистолы близка к точке Венкебаха, имеется послеекстрасистолическое угнетение АВ проводимости, СА, ВВФСУ, как и КВВФСУ значительно превышают нормальные величины.

Кроме определения основных электрофизиологических показателей пейсмекерной и проводящей системы сердца с зависимыми от них изменениями временных характеристик сердечного цикла, во время внутрисердечной электростимуляции получен интересный факт, который требует небольшого, но дополнительного обсуждения.

Во время проведения предсердной стимуляции по описанной методике у 43 человек (84,3%) из 51 обследованного инициированы другие, не регистрировавшиеся ранее при обычном ЭКГ обследовании нарушения сердечного ритма (таблица 4.3, рис. 4.1). Обращает внимание, что из 43 человек только у 15 провоцировался один вид аритмии: остановка синусового узла – у 2 человек, миграция водителя ритма – у 4, суправентрикулярная тахикардия – у 2, мерцательная аритмия – у 3, трепетание предсердий – у 2 и АВ ритм – у 2 пациентов. В то же время у 28 пациентов (65,1%) инициировалось несколько различных нарушений сердечного ритма (от 2 до 5). Частота возникновения аритмий в исследованной группе выглядит следующим образом. У 26 пациентов инициировалась миграция водителя ритма, у 16 – желудочковая тахикардия (из них в 3-х случаях медленная желудочковая тахикардия или ускоренный идиовентрикулярный ритм), у 14 – суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, у 10 – парная бигеминия или бигеминические дуэты, у 10 трепетание предсердий, у 6 – остановка синусового узла или полная синоаурикулярная блокада, у 4 – мерцательная аритмия, у 4 – ритм АВ соединения и у 2 – полная АВ диссоциация. Таким образом у 43 человек инициировано 92 нарушения ритма. Из распределения возникающих аритмий очень

настораживает тот факт, что второе место по частоте возникновения занимает желудочковая тахикардия.

Тем более, что в одном случае желудочковая тахикардия спонтанно трансформировалась в фибрилляцию желудочков, которая была прервана электродеполяризацией. Безусловно, не является случайностью и то, что из 10 больных, у которых инициировалась парная бигеминия, у 9 возникали пароксизмы желудочковой тахикардии, которым непосредственно предшествовала пара экстрасистол.

Таким образом, из общего анализа инициированных аритмий у больного с желудочковыми аллоритмиями можно сделать следующие выводы: у большинства пациентов (84,3%) наблюдается в общем виде электронестабильность миокарда, создающая почву для возникновения нарушений ритма. Возможно, электронестабильность первична, как следствие основного заболевания сердца, и обуславливает как аллоритмию, так и другие нарушения ритма, но не меньше оснований полагать, что сами стойкие аллоритмии приводят к электрической гетерогенности сердца и облегчают возникновение других нарушений ритма (рис 4.2)

Полученные данные также дают основание отдать предпочтение мнению тех авторов, которые считают необходимым лечение желудочковых аллоритмий, несмотря на степень их влияния на гемодинамику и наличие субъективных ощущений.

Большое количество возникающих миграций водителя ритма, мерцание и трепетание предсердий и суправентрикулярных тахикардий объяснимо. Как было показано выше, в исследованной группе у 53% документируется несостоятельность синоаурикулярной зоны, которая обуславливает электрическую

Таблица 4.3

Виды аритмий инициированных электрокардиостимуляцией у больных с желудочковой аритмией.

Виды аритмий	Количество случаев	
	При одном виде аритмии	При сочетании аритмий
1. Миграция водителя ритма	4	26
2. Желудочковая тахикардия	-	16
3. Суправентрикулярная тахикардия	2	14
4. Парная бигеминия	-	10
5. Трепетание предсердий	2	10
6. Остановка синусового узла	2	6
7. Мерцательная аритмия	3	4
8. Ритм АВ соединения	2	4
9. Полная АВ диссоциация	-	2
Всего диссоциированных нарушений ритма	15	92

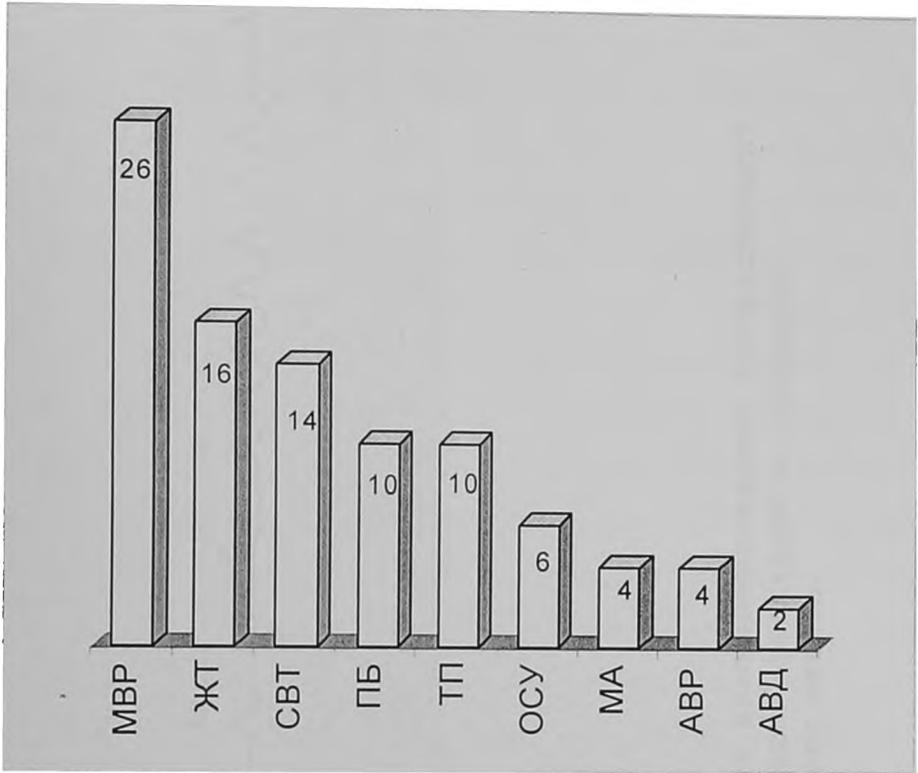


Рисунок 4.1 Иницированные во время ЭФИ виды нарушений сердечного ритма (объяснения в тексте)

- МВР - миграция водителя ритма;
- ЖТ - желудочковая тахикардия;
- СВТ - суправентрикулярная тахикардия;
- ПБ - парная бигеминия
- ТП - трепетание предсердий;
- ОСУ - остановка синусового узла;
- МА - мерцательная аритмия;
- АВР - ритм атриовентрикулярного соединения;
- АВД - атриовентрикулярная диссоциация.

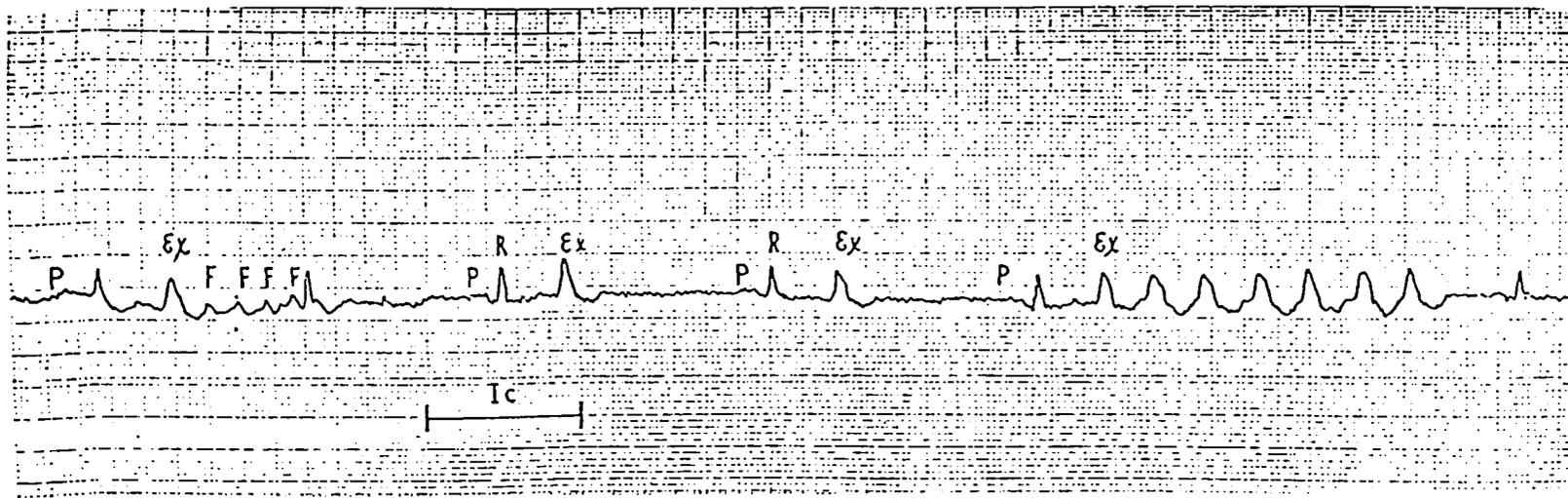


Рис. 4.2 ЭКГ больного С. Желудочковая аллоритмированная экстрасистолия -
 -пусковой механизм фибрилляции предсердий и залпового
 желудочкового ответа.

гетерогенность предсердий и создает условия для возникновения описанных суправентрикулярных тахикардий, тахикардий и медленных предсердных ритмов.

Таким образом, далее важно выяснить роль состояния синусового узла и синоаурикулярной зоны в возникновении стимуляционных аритмий. Из 43 человек, у которых возникали аритмии, 27 (63%) имели данные за синдром слабости синусового узла, у которых КВВФСУ и СА время превышали норму. При этом у 24 человек с данными за СССУ возникали многообразные нарушения ритма и только у 3-х инициировалась одна аритмия. Видно, что комбинированные нарушения ритма в 85,7% случаях инициируются у тех больных с желудочковыми аллоритмиями, у которых получены данные за СССУ.

Результаты данного раздела наших исследований показали, что желудочковые аллоритмии в половине случаев наблюдаются у больных с нарушениями функции синоатриальной зоны и, таким образом, представляют собой брадиэкстрасистолическую форму СССУ. У этой же группы имеется нарушение предсердно-желудочкового проведения импульса и большая вероятность возникновения полиморфных аритмий. Нарушения как пейсмекерной, так и проводящей системы, с одной стороны, играют роль в возникновении аллоритмий и комбинации их с иными нарушениями ритма, а с другой – показывают необходимость крайне осторожного применения антиаритмических препаратов с отрицательным хроно- и батмотропным действием. Таким образом, желудочковые аллоритмии имеют в основе не единый механизм, могут осложняться грозными сочетанными нарушениями ритма и требуют индивидуального дифференцированного подхода к назначению антиаритмических средств. Это диктует необходимость поиска мето-

дологии подбора эффективного антиаритмика в лечении данной патологии ритма.

4.3 Исследование показателей синусового узла, АВ проводимости и временных параметров сердечного цикла у больных с желудочковой аллоритмией и язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки, гипомagneемией с помощью метода чрезпищеводного электрофизиологического исследования сердца.

Значение нарушения вегетативной регуляции сердца в аритмогенезе доказано отечественными и зарубежными клиницистами [5,85,99,100,107,119]. Далеко не последнюю роль в возникновении дисрегуляции вегетативной нервной системы занимают заболевания желудочно-кишечного тракта, и в частности – гастродуоденальной зоны.

Нам было интересно изучить состояние пейсмекерной и проводящей системы сердца у пациентов с АЖЭ и патологией гастродуоденальной зоны, а высокий уровень заболеваний желудка и 12 перстной кишки в популяции (ими страдают до 80% и более трудоспособного населения, из них у 3 – 5% диагностируется язвенная болезнь) делает такое исследование особенно актуальным.

Соответственно поставленной задаче нами была обследована группа пациентов с АЖЭ, у которых по результатам фиброгастродуоденоскопии была выявлена следующая патология: антральный рефлюкс-гастрит отмечен у 61 больного (в том числе эрозивный рефлюкс-гастрит – у 33), впервые выявлена язвенная

болезнь 12 перстной кишки различной степени активности у 13 пациентов, у 2 больных впервые обнаружена язвенная болезнь желудка, у 32 дуоденит, в том числе у 12 эрозивный бульбит, у 4 эрозии кардиального отдела желудка.

Всего в исследуемую группу было включено 112 больных с АЖЭ, средний возраст 33,8 года ($\sigma = 4,7$, $m = 0,45$), из них 81 мужчина и 31 женщина. Всем пациентам проводилась диагностическая электрокардиостимуляция в черезпищеводном варианте по вышеописанной методике в условиях естественного фона вегетативной нервной системы и после медикаментозной денервации сердца. По результатам ЧПЭФИС в условиях естественного фона вегетативной нервной системы мы разделили всю группу на 2 подгруппы - первая "слабая", у которой КВВФСУ до медикаментозной денервации превышал 525 мс., вторая "сильная" у которой КВВФСУ был меньше 525 мс.

В первую группу вошло 94 пациента, что составляет 83,9%, во вторую группу вошло 18 человек, у которых по общепринятым критериям можно было исключить синдром слабости синусового узла. Как видно из данных таблицы 4.4 в первой группе при исследовании до медикаментозной блокады ритм сердца был меньше 60 ударов в минуту, несмотря на манипуляцию введения черезпищеводного электрода и общую обстановку проведения процедуры. Продолжительность ВВФСУ и КВВФСУ значительно превышала нормативные величины. Также больше нормы в 1-й группе был показатель ВСАП. Точка Венкебаха находилась в пределах нормативных величин.

Анализ полученных данных свидетельствует, что у больных первой группы показатели функции СУ и синоатриальной зо-

ны характеризуют ее угнетение. В то же время атриовентрикулярная проводимость оставалась в целом нормальной.

Обращает на себя внимание и тот факт, что при средней продолжительности кардиоцикла близкой к 1000 мс., у ряда больных этот показатель составлял 1600 мс., т.е. была брадикардия менее 40 в минуту. Также и ВВФСУ в некоторых случаях достигало 3800 мс., а КВВФСУ – 2200 мс.

Как было указано, для дифференцировки слабости и депрессии СУ стимуляция была проведена и в условиях блокады автономной нервной системы. В результате (см. таблицу 4.4) средняя продолжительность сердечного цикла сократилась, ритм сердца ускорился до 73 в минуту.

Средний показатель ВВФСУ также сократился, но разброс значений оказался очень большим – от 780 до 1568 мс. Аналогичными были изменения КВВФСУ, которое в среднем стало нормальным, но диапазон изменений показателя составил 60 – 1200мс. Блокада автономной нервной системы в группе в целом также сократила ВСАП, но диапазон колебаний и этого показателя был от 50 до 500 мс.

Частота предсердных стимулов, при которой наступала атриовентрикулярная блокада (т.В), незначительно увеличивалась.

Анализируя результаты диагностической стимуляции в 1-й группе в целом на основании классических критериев синдром слабости синусового узла диагностирован у 9 больных (у 3 из них бинодальная форма, т.е. слабость как синусового так и атриовентрикулярного узла), у 85 больных функции СУ и синоатриальной зоны были подавлены парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы.

Таблица 4.4

Результаты диагностической ЧПЭФИС до и после медикаментозной блокады вегетативной нервной системы у пациентов с АЖЭ и патологией гастродуоденальной зоны.

Временные показатели		Первая группа "слабая"		Вторая группа "сильная"	
		До МДС	После МДС	До МДС	После МДС
Т	М	1071,2	825,5	820,5	661,5
	σ	203,1	160,0	138,1	97,3
	m	21,2	16,7	33,7	23,7
ST - V	М	311,2	288,6	273,8	245,5
	σ	59,7	71,7	80,8	38,5
	m	6,2	7,5	19,7	9,4
ВВФСУ	М	1627,5	1464,0	1203,5	946,6
	σ	436,9	1034,1	153,3	154,6
	m	45,5	107,7	37,4	37,7
КВВФСУ	М	767,7	465,7	389,2	292,0
	σ	496,6	352,4	92,1	83,2
	m	51,7	36,7	22,5	20,3
ВСАП	М	202,7	150,5	161,8	114,0
	σ	179,4	94,3	43,4	30,7
	m	18,7	9,8	10,6	7,5
(·) В	М	153,1	163,6	162,8	179,0
	σ	24,3	25,1	28,5	17,1
	m	2,5	2,6	6,9	4,1

Во 2-й группе проведена диагностическая стимуляция по той же программе. Из таблицы видно, что исходная длительность кардиоцикла была меньше, чем в первой группе, хотя внутри группы колебания оказались выраженными: от 580 до 1200 мс. Продолжительность ВВФСУ так же была значительно меньше, но у некоторых больных показатель достигал 1600 мс., КВВФСУ в среднем не превышало 440 мс., а внутри группы разброс был максимум до 525 мс. (именно по этому критерию формировалась группа). Значение ВСАП у некоторых больных достигало 280 мс. Точка Венкебаха характеризовала нормальное АВ проведение. Показатель ST - V был меньше, чем в первой группе.

При обобщении результатов исходной стимуляции во второй группе видно, что несмотря на формирование ее по нормативным величинам КВВФСУ отклонения других показателей характеризовали дисфункцию СУ и СА зоны.

Анализ клинических проявлений и электрокардиографических показателей у пациентов с АЖЭ и патологией гастродуоденальной зоны позволял у всех больных заподозрить по крайней мере синдром депрессированного синусового узла. То, что у многих из них при исследовании методом ЧПЭФИС не выявлено данных, подтверждающих дисфункцию, не противоречит первичному подозрению на синдром депрессированного синусового узла, так как проявление ирритации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы может носить пароксизмальный характер, а депрессия пейсмекерной и проводящей системы сердца может быть непостоянной во времени и зависеть от многих факторов. Можно предположить, что в этой группе вагусная депрессия исходно была менее выражена и активация симпатико-

адреналовой системы перед процедурой и во время ее проведения уменьшила или полностью нивелировала вагусную депрессию. Этим же можно объяснить меньший процент больных с увеличенным КВВФСУ при проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования.

После полной автономной блокады у всех больных второй группы нормализовались исследуемые электрофизиологические показатели (см. таблицу 4.4), и даже с учетом внутригрупповых колебаний показатели ни у кого из них они не превышали условных нормативных величин. Это подтверждает высказанное предположение о меньшей степени вагусной депрессии в этой группе, но никоим образом не позволяет ее исключить, игнорируя клинические проявления и электрокардиографические показатели, которые были у больных с ЖА и патологией гастродуоденальной зоны.

Таким образом, данные стимуляции объективизируют выраженную вагусную депрессию у 83,9% пациентов с ЖА и патологией гастродуоденальной зоны, хотя только у 8% обследованных выявлены общепринятые изменения функций пейсмекерной и проводящей системы, характерные для слабости синусового узла. Заслуживает внимание, что в ряде случаев, когда у больных КВВФСУ было нормальным, имелись другие данные, характеризующие дисфункцию синусового узла и СА зоны.

На основании полученных данных можно полагать, что патология гастродуоденальной зоны играет значительную роль в развитии депрессии синусового узла и проводящей системы сердца и может являться единственной причиной или одной из существенных причин, приводящих к возникновению различных

аритмий. Подтверждает это и то, что у исследованных больных с АЖЭ во время ЧПЭФИС были так же выявлены: пароксизмы реципрокной атриовентрикулярной узловой тахикардии без участия дополнительных проводящих путей (у 3 больных), пароксизмы мерцательной аритмии (14), пароксизмы трепетания предсердий (9), пароксизмы предсердной тахикардии (8), полная атриовентрикулярная диссоциация (4), миграция водителя ритма по предсердиям (у 64 больных) (рис. 4.3), аналогичные данные получены при суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру (рис. 5.5, указано количество эпизодов).

Учитывая общие цели нашей работы и основываясь на исследованиях [Aikava J, K, 1971], в которых было показано, что абсорбция магния в основном происходит в тонком кишечнике, главным образом в 12 - перстной кишке, нам стало интересно изучить уровень магния в плазме у пациентов с ЖА и патологией гастродуоденальной зоны.

Из 112 исследованных пациентов у 94 (83,9%) концентрация магния в плазме была значительно снижена и равнялась $0,47 \pm 0,12$ ммоль/литр (в норме 0,7 - 1,1 ммоль/литр). Этим же пациентам проводили исследование концентрации ионов Са, К, Na в сыворотке крови, показатели которых были в пределах нормы.

Кроме уровня магния в плазме определяли концентрацию калия, кальция, натрия - показатели которых находились в пределах нормативных величин.

Всем пациентам с выявленной гипомагниемией проведена ЧПЭФИС до и после ОМП с магнием. Забор крови для определения магния в плазме проводили после интраназального введения це-резпищеводного электрода и идентификации аллоритмии. После этого проводили ЧПЭФИС в условиях естественной вегетативной

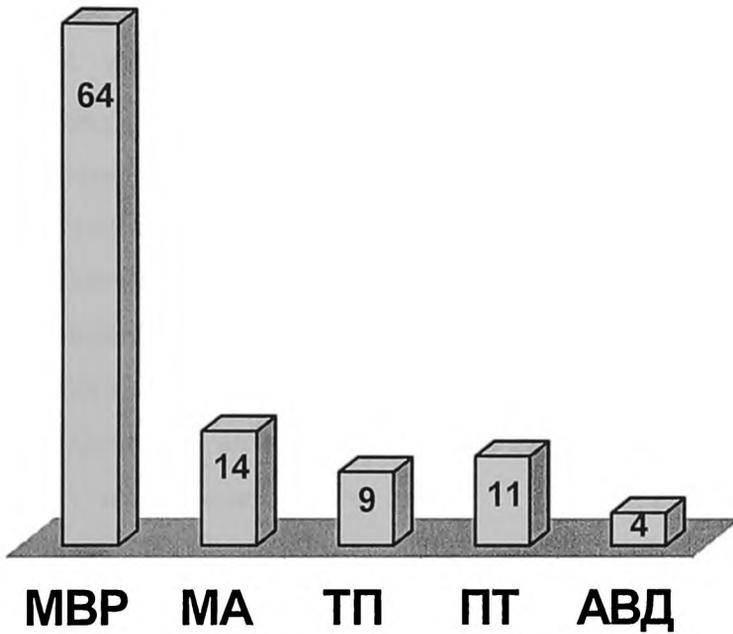


Рисунок 4.3 Иницированные во время ЧПЭКС виды нарушений ритма (объяснения в тексте).

- МВР – миграция водителя ритма;
- МА – мерцательная аритмия;
- ТП – трепетание предсердий;
- ПТ – предсердная тахикардия;
- АВД – атриовентрикулярная диссоциация.

иннервации. Затем внутривенно вводили 2,5 грамма сернокислой магнeзии, через 15 минут повторяли ту же программу стимуляции и определения магния в плазме. После введения 2,5 гр. сернокислой магнeзии через 30 минут концентрация магния в плазме возрастала до $1,24 \pm 0,1$ ммоль/литр.

Во время введения сернокислой магнeзии мы выявили несколько вариантов ее действия:

- исчезновение аллоритмированной экстрасистолии при введении 500 мг. и сохранение антиаритмического эффекта до конца введения;
- появление антиаритмического эффекта на дозе 1250 мг. и сохранение его далее;
- усугубление аллоритмии при введении 500 - 1200 мг., но полное ее исчезновение после всей дозы.

Окончательная оценка эффективности проводилась после введения всей дозы.

В целом эффективность внутривенного введения сернокислой магнeзии представлена в таблице 4.5

Из таблицы видно, что магнeзия оказывала антиаритмическое действие у 91,5% больных, при этом аллоритмированные желудочковые экстрасистолы уменьшались на 75% у 73,4% больных и на 50% - 18,1% пациентов с ЖА.

ОМП с сернокислой магнeзией показывает высокую антиаритмическую эффективность солей магния у пациентов с ЖА и патологией гастродуоденальной зоны. Но нам было так же интересно знать оказывают ли соли магния влияние на временные параметры пейсмекерной и проводящей системы сердца.

Всю группу больных мы так же разделили на условно "слабую" и "сильную" (таблица 4.6), основываясь на критерии

Таблица 4.5

Эффективность ОМП с сернокислой магниезией при АЖЭ у больных с патологией гастродуоденальной зоны.

	Всего	КВВФСУ↑ 525 мс.	КВВФСУ↓ 525 мс.
Полный эффект	69 (73,4%)	62 (73,8%)	7 (70%)
Частичный эффект	17 (18,1%)	15 (17,9%)	2 (20%)
Нет эффекта	8 (8,5%)	7 (8,3%)	1 (10%)
Всего	94 (100%)	84 (89,4%)	10 (10,6%)

коррегированного ВВФСУ. В группе с признаками подавленной функции синусового узла и СА зоны оказалось 84 пациента – 89,4%, что соответствует результатам стимуляции всей группы пациентов с ЖА и патологией гастродуоденальной зоны на естественном фоне вегетативной регуляции.

Средняя частота сердечных сокращений в обеих группах приближалась к 60 ударам в минуту, что свидетельствует о высоком тоне парасимпатической нервной системы в обеих "подгруппах". В пользу преобладания парасимпатического тонуа свидетельствуют и результаты стимуляции – ВВФСУ и коррегированное ВВФСУ значительно превышают норму в "слабой" подгруппе, а цифры, характеризующие время СА проведения подтверждают это утверждение и не позволяют исключить это преобладание

и в "сильной" подгруппе, что соответствует и предыдущему исследованию.

После введения внутривенно 2,5 гр. сернокислой магнeзии результаты чрезпищеводной стимуляции несколько меняются в сторону уменьшения временных показателей в обеих подгруппах, но незначительно, и при статистической обработке результата разница оказалась недостоверной.

Результаты исследования позволяют утверждать, что соли магния, оказывают высокий антиаритмический эффект у больных с ЖА и патологией гастродуоденальной зоны, не оказывают значимого влияния на временные показатели пейсмекерной и проводящей системы сердца и даже, хоть и недостоверно, улучшают эти показатели в целом по группе.

Таким образом у пациентов с АЖЭ и патологией гастродуоденальной зоны в 83,9% выявляется значимая гипомагнемия, при коррекции которой используемой дозой внутривенным введением сернокислой магнeзии достигается высокий антиаритмический эффект в 91,2%, не оказывая отрицательного влияния на функцию пейсмекерной и проводящей системы сердца, которая в 89,4% случаях испытывает выраженное депрессорное воздействие парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Таблица 4.6

Результаты диагностической ЧПЭФИС до и после ОМП с серноокислой магнезией у пациентов с ЖА и патологией гастродуоденальной зоны.

		1 группа "слабая"			2 группа "сильная"		
		До	P	После	До	P	после
Т	М	1123,4	> 0,05	1017,1	926,5	> 0,05	917,8
	σ	209,3		198,9	139,4		141,2
	m	23,0		21,9	46,5		47,1
ST-V	М	240,1	> 0,05	231,7	237,1	> 0,05	229,7
	σ	60,2		58,1	42,8		38,1
	m	6,6		6,4	14,3		12,7
ВВФСУ	М	1591,5	> 0,05	1498,7	1119,4	> 0,05	1011,8
	σ	390,1		297,4	245,9		185,6
	m	42,9		32,7	81,9		61,9
КВВФСУ	М	600,3	> 0,05	559,7	338,8	> 0,05	332,4
	σ	140,4		190,1	31,2		26,6
	m	15,4		20,9	10,4		8,9
ВСАП	М	145,9	> 0,05	165,3	140,6	> 0,05	139,7
	σ	60,1		70,1	63,9		58,4
	m	6,6		7,7	21,3		19,5
Т. (В)	М	185,4	> 0,05	177,5	157,1	> 0,05	161,2
	σ	30,3		22,5	24,2		29,5
	m	3,3		2,5	8,1		9,8

ГЛАВА V. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АЛЛОРИТМИЙ.

5.1 Сравнительная эффективность острых медикаментозных проб с атропином, ритмиленом, обзиданом, сернокислой магнием и кордароном при желудочковых аллоритмиях.

В предыдущих разделах работы была показана целесообразность отработки методологии подбора индивидуального эффективного антиаритмика для лечения желудочковых аллоритмий. На наш взгляд, такая методика должна соответствовать следующим требованиям: 1) максимальная безопасность для больного; 2) возможность использования в практической медицине как в условиях неспециализированного терапевтического отделения, так и в поликлинике; 3) достоверность оценки полученных результатов и их сравнимость; 4) способность уточнять механизм аритмий; 5) возможность определения индивидуальной чувствительности аритмии к ряду медикаментозных средств.

Для подбора антиаритмического препарата мы выбрали острые внутривенные пробы с длительной регистрацией ЭКГ на обычном кардиографе. Может возникнуть вопрос: почему мы, посвятив часть работы внутрисердечным электрофизиологическим исследованиям, не рекомендуем проводить во время их те же пробы? Во-первых, внутрисердечное электрофизиологическое исследование сердца, и даже его черезпищеводный вариант, не являются простыми методами и всегда будут прерогативой специализированных отделений, что не удовлетворяет второму условию. Во-вторых, во время эндокардиальной стимуляции, как и черезпищеводной, возможно проведение пробы с корректной ин-

терпретацией результатов только для одного антиаритмического препарата, а повторение диагностической электростимуляции далеко не безразлично для больного.

Есть авторы [102], которые во время одной процедуры эндокардиальной стимуляции проводят до 5 проб с антиаритмиками. Мы не считаем это правильным, учитывая сложную фармакокинетику антиаритмиков, возможность их синергического действия и вероятность непредсказуемых осложнений. Результаты в данном случае не корректны, а проба не безопасна для больного.

Учитывая наличие в литературе данных о применении пероральных проб с антиаритмиками, которые чаще всего представляют собой одноразовый прием средней суточной дозы или ее половины, может возникнуть второй вопрос. Почему мы отработывали методику внутривенных, а не пероральных, казалось бы более безопасных медикаментозных проб? Во-первых, потому, что безопасность пероральных проб кажущаяся, так как эта проба плохо контролируема. Учитывая особенность кинетики антиаритмика, индивидуальную чувствительность пациента, невозможность строгой стандартизации дозы, существует реальная опасность проявления побочного эффекта препарата в непредсказуемый период времени. Это может закончиться трагически. Кроме того, понятно, что результаты пероральных проб имеют менее достоверную интерпретацию. Внутривенная же проба, в общем виде, может быть расценена как «управляемая» и контролируемая. Из методики, описанной в материалах и методах, видно, что предлагаемые нами пробы не требуют специальных помещений и аппаратного обеспечения, которые не реальны

для неспециализированного терапевтического стационара и поликлиники.

В методике проведения острых медикаментозных проб нам представляется важным последовательность введения препаратов и временные интервалы между пробами. Первым тестирующим препаратом употреблялся атропин. Этот выбор обоснован следующим. Атропин, не являясь антиаритмиком в строгом смысле, позволяет судить о ритмозависимости аллоритмий, как и экстрасистолий вообще [32,42,51,93,104,114,115]. Доза атропина достаточно четко стандартизирована [114,115]. По степени учащения синусового ритма и появлению так называемых парадоксальных эффектов атропина (атриовентрикулярная диссоциация, ритм АВ соединения, миграция источника ритма и т.д.) [69,77] можно с определенной степенью точности судить как о состоянии синусового узла, так и АВ соединения. Атропин является широко применяемым препаратом с хорошо изученными эффектами и быстро элиминируется в организме.

В последовательности проб вторым препаратом мы использовали обзидан. Основные соображения, обусловившие такой выбор, следующие. По воздействию на пейсмекерную и проводящую систему сердца обзидан является противоположным атропину препаратом и как самостоятельно интерпретируя его эффект, так и особенно сравнивая с результатами атропиновой пробы, можно судить о состоянии основного генератора ритма и системы проведения импульса, и особенно, о их зависимости от симпатопарасимпатических влияний. Обзидан является признанным антиаритмиком с достаточно убедительным эффектом при желудочковых экстрасистолиях. Тестирующая доза внутривенно вводимого препарата стандартизована [33,42,50,78,87,133,148,

164, 173, 187, 234].

Обычно третьим препаратом для пробы мы применяли ритмилен. Такой выбор обусловлен следующим. Ритмилен препарат со сложным механизмом действия [4, 38, 39, 43, 65, 146, 150, 165, 169, 187]. Спектр применения препарата широк и его купирующее действие описано при многих видах аритмий, а как было показано выше, аллоритмии могут функционировать с другими сложными нарушениями ритма. Хотя в нашей последовательности ритмилен является третьим препаратом, им мог бы быть любой другой антиаритмик (новокаинамид, этмозин, этацизин и т.д.), кроме кордарона.

Четвертым в нашей методике был сульфат магния [214, 224, 233, 240]. И последним, при любом количестве тестирующих антиаритмиков, должен быть кордарон. Кордарон не может занимать ни одно из промежуточных мест уже по той причине, что обладает выраженным кумулятивным эффектом и длительность действия его в организме исчисляется не часами, а сутками, даже десятками суток [7, 6, 62, 78, 88, 94, 141, 142, 143, 155, 163, 196, 222]. Результаты, полученные после воздействия любого антиаритмика, введенного даже на следующий день после кордароновой пробы, не могут быть корректно интерпретированы.

ОМП с атропином, ритмиленом и обзиданом проводились пациентам со стойкими формами би- и тригеминий, с нестойкими формами би- и тригеминий, при диссоциированных аллоритмиях, а ОМП с солями магния проводились только пациентам со всеми формами АЖЭ без их разделения на подгруппы.

В литературе описаны разные критерии оценки эффективности антиаритмиков [6, 7, 33, 52, 64, 73, 103, 123, 216]. Большин-

ство из авторов подразумевает холтеровское мониторирование. Мы оценивали эффекты острых медикаментозных проб следующим образом. Полный эффект – уменьшение количества желудочковых экстрасистол на 75% и более. Отсутствие эффекта – полное сохранение экстрасистолии в том же виде. Усугубление аритмии – переход из нестойких форм в стойкую или одного вида экстрасистолии в более частую (например переход тригеминии в бигеминию и т.д.) Временный полный эффект – полный эффект, наблюдающийся сразу после окончания введения препарата (от 0 до 60 секунд) и возобновление аритмии через 3–5 минут после положительного эффекта. Полный эффект с АВ (атриовентрикулярным) разобщением – те случаи, в которых введение препарата привело к полному эффекту, но появились ритмы АВ соединения с ретроградными предсердными ответами или без них или атриовентрикулярная диссоциация.

Основные результаты показывающие эффективность острых медикаментозных проб с изучаемыми препаратами, приведены в таблицах 5.1 – 5.4. Из анализа полученных данных следует, что при стойкой бигеминии наиболее эффективным препаратом явился ритмилен. Полный эффект препарата достигнут в 97,7% случаев. Из применяемых нами препаратов по эффективности к ритмилену приближается не обзидан или кордарон, признанные антиаритмики, а атропин. Полный антиаритмический эффект атропина наблюдался в 62,8% случаев и полный временный – еще в 25,6%. Таким образом, купирующий эффект атропина мы наблюдали у 88,4% больных со стойкой бигеминией. Схожий эффект атропина при единичных экстрасистолах приводят и другие авторы [51]. Кроме схожего купирующего эффекта ОМП с атропином и ритмиленом при стойкой бигеминии аналогичное действие их

Сравнительная характеристика атропина, ритмилена, обзидана и кордарона в острых медикаментозных пробах при желудочковых бигеминиях

Форма аллоритмии		Атропин					Ритмилен				
		Э ф ф е к т ы О М П									
		Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения
Стойкая бигеминия	°	27	5	11	-	9	42	1	-	-	6
	°	62,8	11,6	25,6	-	20,9	97,7	2,3	-	-	13,9
Нестойкая бигеминия	°	38	-	-	-	3	38	-	-	-	9
	°	100	-	-	-	7,9	100	-	-	-	23,7

Форма аллоритмии	Обзидан					Кордарон					
	Э ф ф е к т ы О М П										
	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения	
Стойкая бигеминия	°	8	35	-	-	-	-	35	8	-	6
		18,6	81,4	-	-	-	-	81,4	18,6	-	13,9
Нестойкая бигеминия	°	-	-	4	34	4	11	10	7	10	-
		-	-	105	39,5	10,5	28,9	26,3	18,4	26,3	-

Таблица 5.2

Сравнительная эффективность атропина, ритмилена, обзидана и кордарона
в острых медикаментозных пробах при желудочковых тригеминиях

Форма аллоритмии		Атропин					Ритмилен				
		Э ф ф е к т ы О М П									
		Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения
Стойкая тригеминия	°	20	-	6	-	3	20	-	-	-	2
	°	100	-	30	-	15,0	100	-	-	-	10
Нестойкая тригеминия	°	9	-	-	-	1	9	-	-	-	1
	°	100	-	-	-	11,1	100	-	-	-	11,1

Форма аллоритмии	Обзидан					Кордарон				
	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения
	1	2	-	17	-	4	7	4	5	-
Стойкая тригеминия	5,0	10,0	-	85,0	-	20,0	35,0	20,0	25,0	-
Нестойкая тригеминия	11,1	-	11,1	77,8	-	22,2	22,2	44,4	11,1	-

Таблица 5.3

Сравнительная характеристика атропина, ритмилена, обзидана и кордарона в острых медикаментозных пробах при диссоциированных аллоритмиях (би-, три-, квадригеминиях)

Форма аллоритмии	Атропин					Ритмилен				
	Э ф ф е к т ы О М П									
	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения
Би-, три-, квадригеминии	27	3	-	-	-	28	2	-	-	-
°	90	10	-	-	-	93,3	6,7	-	-	-

Продолжение таблицы 5.3

Форма аллоритмии		Обзидан					Кордарон				
		Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения
Би-, три-, квадригеминии	°	6	-	-	24	-	6	2	18	9	-
	°	20,0	-	-	80,0	-	20,0	6,7	60,0	30,0	-

Таблица 5.4

Сравнительная характеристика атропина, ритмилена, обзидана, кордарона и солей магния в острых медикаментозных пробах при всех видах аллоритмий

Вид аллоритмии	Атропин					Ритмилен					Обзидан				
	Э ф ф е к т ы О М П														
	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения
Все виды аллоритмий	121	8	17	-	16	137	3	-	-	18	16	37	5	82	2
°	86,4	5,7	12,1	-	11,4	97,9	2,1	-	-	12,9	11,4	26,4	3,6	58,6	2,9

Вид аллоритмии	Кордарон					Соли магния				
	Э ф ф е к т ы О М П									
	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения	Полный эффект	Нет эффекта	Полный временный	Усиление аритмии	Эффект АВ разобщения
Все виды аллоритмий	23	56	41	25	6	69	17	-	-	8
%	16,4	40,0	29,3	17,9	4,3	73,4	18,1	-	-	8,5

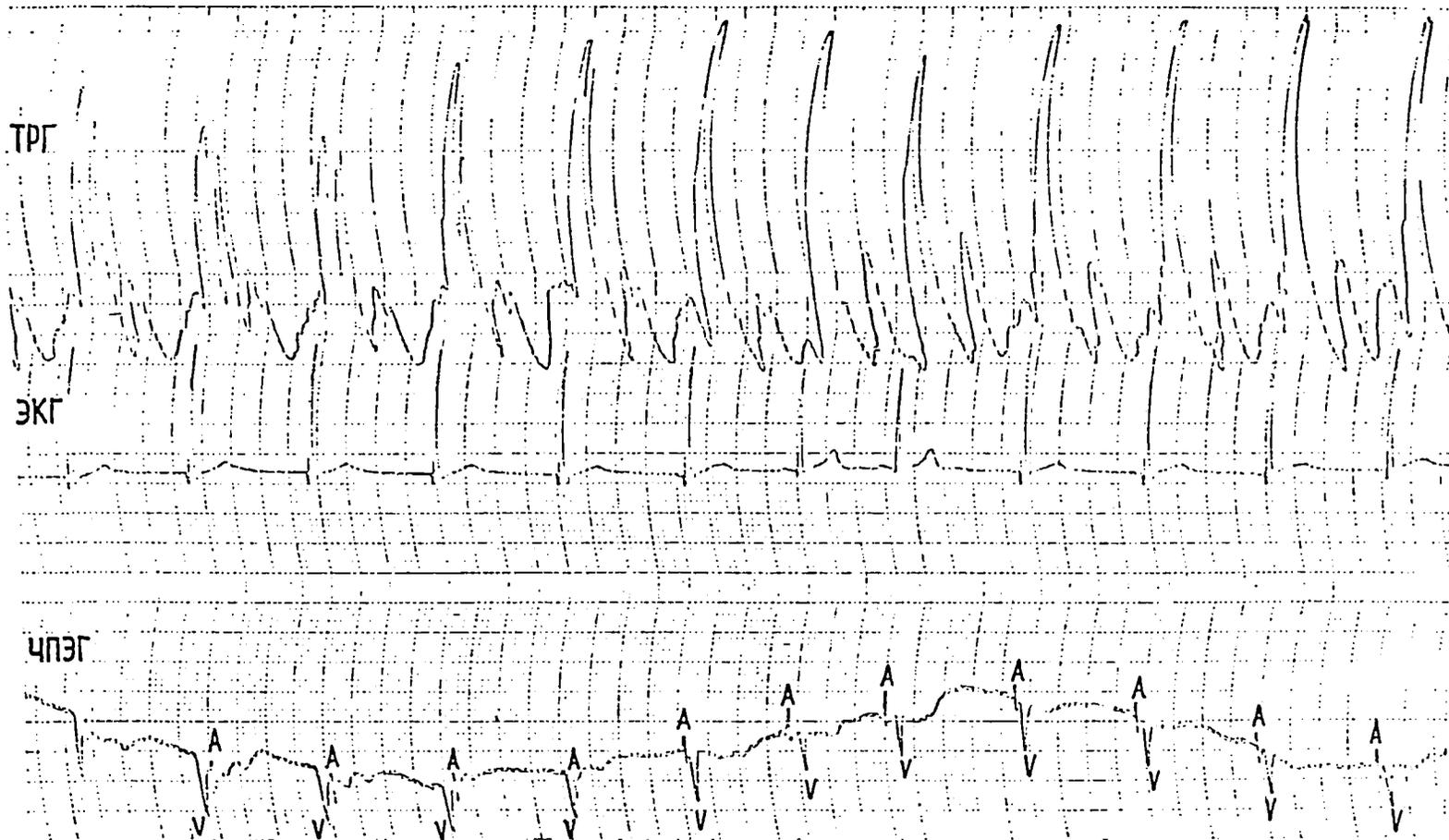


Рис. 5.1. Эффект АВ разобщения после внутривенного введения атропина (ЭКГ больного К.)



Рис. 5.2 Стойкая форма желудочковой бигеминии, вызванная введением обзидана.

проявляется и в том, что оба препарата в переходном процессе вызывают эффект АВ разобщения. Атропин вызывает этот эффект у 29,9%, ритмилен – у 13,9% больных (рис. 5.1). Эффективность атропина и ритмилена при стойких бигеминиях столь же аналогична, сколь аналогична неэффективность обзидана и кордарона при этом виде аллоритмии в целом по группе.

Полный эффект обзидана был достигнут только у 18,6% больных, а полного эффекта кордарона в нашем исследовании не наблюдалось вообще. Особенностью ОМП с кордароном явилось то, что у 18,6% больных наблюдался полный временный эффект, который исчезал через 3 – 6 минут, и аллоритмия принимала прежний характер. При ОМП с кордароном в 13,9% проб наблюдался эффект АВ разобщения, который не регистрировался при ОМП с обзиданом.

Таким образом, при стойкой бигеминии наиболее эффективен ритмилен, затем атропин, еще менее обзидан и малоэффективен кордарон.

Данные об эффективности ОМП при нестойкой форме бигеминии (табл. 5.1) во многом аналогичны применению этих препаратов при стойкой форме. Атропин и ритмилен оказывали полный эффект в 100%, в то время как кордарон был эффективен у 28,9% больных, а обзидан не эффективен вообще. Но явной особенностью применения ОМП с обзиданом и кордароном при этом виде аллоритмии явилось то, что обзидан у 89,5%, а кордарон у 26,3% больных ведет к усугублению аритмии (рис. 5.2), а ритмилен и атропин к этому не приводят.

Эффект разобщения наблюдается у атропина, обзидана и, в большей степени (23,7%), у ритмилена. Не обосновательно предположить, что усугубляющий аритмический эффект обзидана

и кордарона связан с их аналогичным влиянием на синусовый узел (угнетение), на состояние диастолических постпотенциалов миокарда и асинхронизм реполяризации (увеличение), ибо трудно представить, чтобы достоверные антиаритмики другим путем усугубляли экстрасистолию.

При тригеминиях, как стойких, так и нестойких, полная эффективность ритмилена и атропина противостоит низкой эффективности обзидана и несколько более высокой (20,0% при стойких, 22,2% при нестойких) эффективности кордарона (табл. 5.2). В то же время кордарон (в 25,0% при стойких и в 11,0% нестойкой тригеминии) и особенно обзидан (в 85,0% при стойкой и 77,5% при нестойкой тригеминии) вызывает перевод экстрасистолии в более частую форму. При тригеминиях ритмилен и атропин в переходном процессе вызывают эффект АВ разобщения, при ОМП с кордароном и обзиданом такой эффект не регистрировался. При нестойкой форме тригеминии полный временный эффект кордарона выражен больше, чем при бигеминии и стойкой тригеминии, а у атропина и ритмилена не выражен вообще.

При диссоциированной форме аллоритмии, т.е. в том случае, когда у больного без явной закономерности чередуются би-, три-, квадригеминии, действие ОМП имеет некоторые особенности (табл. 5.3). Эффективность ритмилена хотя и остается высокой (93,3%), но снижается и у 6,7% он не оказывает эффекта. Эффективность обзидана возрастает до 20,0%, хотя усугубляющий его эффект практически не меняется (80,0%). Кордарон остается эффективным в 20,0%, но усугубляющий эффект его возрастает до 30,0% и значительно возрастает его полный временный эффект (до 60,0%).

С учетом целей и задач нашей работы мы не делили группу пациентов с гипомagneемией в зависимости от аллоритмий (таблица 5.4). Полный антиаритмический эффект солей магния наблюдался у 73,4% пациентов с АЖЭ, полный временный эффект наблюдался еще у 18,1% ; не было антиаритмического эффекта при применении ОМП с солями магния у 8,5% пациентов, таким образом соли магния оказывали антиаритмический эффект у 91,5% пациентов с АЖЭ. Особенностью ОМП с солями магния явилось то, что мы не наблюдали проаритмического эффекта, а также эффекта АВ разобщения.

Из приведенных результатов основное внимание обращается на то, что при всех видах аллоритмии наиболее эффективным препаратом является ритмилен (в 97,9% полный эффект). Второй по эффективности – атропин, его полный эффект у 86,4% пациентов, третьим препаратом оказался сульфат магния – он оказал полный антиаритмический эффект у 73,4% пациентов. Кордарон оказывал полный эффект у 16,4%, а обзидан – у 11,4% больных.

Явное внимание обращает на себя то, что внутривенное введение обзидана у 58,6% больных ведет к усугублению аритмии у пациентов с исходно редкой частотой сердечных сокращений. Кордарон хотя в меньшей степени, но также вызывает этот эффект у 17,9% пациентов. Убедительных данных о таком эффекте обзидана и кордарона при аллоритмиях нет, хотя появились публикации о схожем эффекте при экстрасистолиях [75,229].

Подчеркнем, что при широком применении обоих антиаритмиков в практической медицине, особенно амбулаторно, без предварительных проб, знание такого эффекта приобретает крайнюю важность.

5.2 Влияние острых медикаментозных проб на временные показатели сердечного цикла.

Для объяснения влияния атропина, ритмилена, обзидана и кордарона на временные показатели сердечного цикла мы проанализировали изменения средней продолжительности кардиоцикла, доэкстрасистолического интервала и послеэкстрасистолического интервала продолжительность QT и PQ при ОМП непосредственно перед исчезновением экстрасистол или в том случае, когда они не купировались. Результаты приведены в таблице 5.5. Видно что ОМП с исследуемыми препаратами неодинаково влияют на T, причем атропин, ритмилен и кордарон перед исчезновением экстрасистолии достоверно учащают синусовый ритм, в то время как обзидан достоверно удлиняет T. ДЭСИ под воздействием атропина достоверно укорачивается, в то время как под воздействием обзидана и ритмилена достоверно удлиняется, кордарон не изменяет ДЭСИ. ОМП также неоднозначно изменяют и ПЭСИ, причем атропин явно и достоверно укорачивает ПЭСИ. Ритмилен и кордарон достоверно не изменяют, а обзидан удлиняет этот интервал.

Как видно из полученных результатов, атропин показал очень высокую эффективность в купировании желудочковых аллоритмий. Действие его обусловлено частотным эффектом, что согласуется с рядом работ [51]. Купирование идет по типу over-driving. Это подтверждается явным учащением частоты сокращений сердца и взаимосвязанным укорочением ДЭСИ и ПЭСИ, т.е. они ритмозависимы.

Изменения длительности PQ и QT при острых медикаментозных пробах представлены в таблице 5.6. Из результатов

Таблица 5.5

Изменение длительности Т, ДЭСИ, ПЭСИ, под воздействием ОМП
с атропином, ритмиленом, кордароном, обзиданом и магнием.

Препарат		Т (мс)			ДЭСИ (мс)			ПЭСИ (мс)		
		До введения	p<	После	До Введения	p<	После	До Введения	p<	После
Атропин	М	893,9	0,001	601,6	437,1	0,001	407,4	1118,3	0,001	725,0
	σ	274,5		148,3	49,5		49,6	219,9		191,9
	т	23,3		12,6	4,2		4,2	18,6		16,3
Ритмилен	М	903,8	0,001	770,8	460,0	0,001	520,0	1086,7	Н.д.	1090,0
	σ	158,3		142,8	57,9		111,4	377,1		235,5
	т	14,4		12,1	4,9		9,4	31,9		20,0
Кордарон	М	845,0	0,001 (0,001*)	669,3 (978,3*)	451,7	Н.д.	458,5	1119,2	0,05	1058,3
	σ	142,3		105,1 (136,0*)	66,3		83,2	174,5		234,2
	т	12,1		8,9 (11,5*)	5,6		7,1	14,8		19,8
Обзидан	М	937,6	0,001	1123,2	441,9	0,001	464,5	1103,0	0,001	1274,0
	σ	78,6		61,9	37,0		41,8	67,1		75,1
	т	6,6		5,2	4,5		5,1	8,4		9,4
Магний	М	736,2	0,05	741,7	443,7	0,05	445,8	374,9	0,05	1116,3
	σ	20,7		21,6	39,1		41,2	27,9		198,9
	т	3,98		4,2	7,52		7,9	5,37		38,3

* - величина Т, σ, т во второй фазе действия кордарона.

видно, что на PQ достоверное влияние оказывает только атропин, укорачивая продолжительность этого периода. Ритмилен, кордарон и обзидан достоверно изменяют T, убедительно не воздействуют на PQ. Даже для обзидана в этом нет противоречий, так как зона синусового узла, как и предсердия вообще, значительно больше регулируется симпатическими и парасимпатическими медиаторами и изменение ритма наступает раньше, чем изменение проводимости.

Наиболее убедительно длительность QT изменяет атропин, укорачивая ее. Достоверно изменяет QT ритмилен, что соответствует его фармакологическому влиянию на потенциал действия. Кордарон и обзидан достоверно не изменяли QT.

Достаточно большое количество (табл. 5.4) эффекта АВ разобщения, наблюдающееся при воздействии атропина, можно представить следующим образом. С одной стороны, атропин вводимый внутривенно, асинхронно блокирует левый и правый блуждающие нервы и при этом возникает преждевременная активация атриовентрикулярного, а не синусового узла [8,81,77].

С другой стороны, различие в активации АВ и синусового узлов может быть обусловлено не асинхронизмом воздействия на правый и левый нервы, а различными потенциальными возможностями ответа этих водителей ритма на активацию симпатическими нервами. В этом случае АВ соединение активируется быстрее потому, что синусовый узел в силу «слабости» не дает адекватного ответа. Это подтверждается тем, что эффект АВ разобщения наблюдается у тех пациентов, у которых атропин не вызывал адекватного увеличения синусового ритма. Как видно из табл. 5.5 даже по всей группе учащение частоты сердечных биений при введении атропина не превышает 100 в одну минуту

при большом значении σ . У 67 пациентов ритм не учащался более 90 в одну минуту и у 16 из них наблюдался эффект АВ разобщения. Таким образом, как самостоятельный эффект АВ разобщения, так и особенно сочетание его с неадекватным учащением синусового ритма может быть достаточно определенным критерием дисфункции синусового узла.

ОМП с ритмиленом показали очень высокую активность препарата при аллоритмированных экстрасистолиях. Эффективность его обусловлена непосредственным влиянием на потенциал действия клетки миокарда желудочков, что подтверждается увеличением ДЭСИ и ПЭСИ при учащении синусового ритма. Нельзя исключить, что эффект типа over driving также обуславливает или усиливает антиаритмическое действие ритмилена [4, 38, 39, 43, 65, 139, 141, 146, 150, 153, 165, 169, 187].

В отличие от ритмилена и атропина, обзидан не только не оказывает убедительного антиаритмического эффекта, но в большинстве случаев вызывает усугубление аритмии. Это наиболее логично объяснить ваготоническим действием препарата [35, 49, 50, 87, 103, 120, 121, 122, 133, 148, 164, 173, 234].

Удлинение ДЭСИ и ПЭСИ под воздействием обзидана, вероятнее всего, объясняется не его непосредственным мембранным эффектом, который мало достижим в клинических условиях, а тем, что ДЭСИ и ПЭСИ зависят от частоты импульсов синусового узла. Но в свою очередь от чего бы не зависело удлинение ДЭСИ и ПЭСИ совместно с урежением ритма, это создает лучшие условия для возникновения и функционирования аллоритмированных экстрасистолий [85, 108, 218]. Эффект разобщения при ОМП с обзиданом наблюдался реже, чем при применении атропина. Это вполне объяснимо, ибо ваготонический эффект обзидана связан

не с воздействием на блуждающие нервы, а с блокадой β -адренергических структур, и АВ разобщение при применении обзидана говорит не об асинхронизации ответа на медикаментозное воздействие, а только о подавлении функционально слабого источника – синусового узла.

ОМП с кордароном показали, что признанный мощный антиаритмик мало эффективен при желудочковых аллоритмиях. Обращает на себя внимание то, что перед купированием экстрасистолий кордарон учащает сердечный ритм, удлиняет ДЭСИ и не меняет ПЭСИ, т.е. действует подобно ритмилену. После того как временный купирующий эффект кордарона проходит, регистрируется урежение синусового ритма ($T = 978,3$ мс) с удлинением ДЭСИ и ПЭСИ. Не исключено, что временный купирующий эффект кордарона в данном случае связан как с учащением синусового ритма, так и с воздействием на кардиомиоциты желудочков. Само дальнейшее урежение сердечного ритма вместе с удлинением ДЭСИ и ПЭСИ наоборот является условием, облегчающим функционирование аллоритмии. Таким образом, налицо две фазы действия кордарона на межпульсные интервалы: первая – отражающая его антиаритмический эффект, а вторая – либо препятствующая антиаритмическому эффекту, либо даже обуславливающая его аритмический эффект при данных экстрасистолиях.

Для более детального исследования полученного своеобразного эффекта кордарона мы дополнительно проанализировали его действие у группы из 73 человек с желудочковой экстрасистолией. Дозы и методика введения кордарона были те же, что и у пациентов с аллоритмиями. По исходной частоте синусового ритма больные были разделены на три исходные группы.

Таблица 5.6

Изменение длительности PQ и QT (в мс) под воздействием ОМП с атропином, ритмилином, кордароном, обзиданом, магнием.

		PQ			QT		
		До	p<	После	До	p<	После
Атропин	М	158,5	0,05	147,8	381,2	0,001	347,3
	σ	24,5		20,8	28,4		40,8
	т	3,5		3,0	3,9		5,9
Ритмилен	М	160,0	Н.д.	160,7	386,4	0,05	403,9
	σ	23,1		24,6	29,8		34,5
	т	4,3		4,7	5,6		6,5
Кордарон	М	159,8	Н.д.	157,8	378,1	Н.д.	370,5
	σ	29,1		27,3	25,2		40,2
	т	6,7		6.4	5.5		9,0
Обзидан	М	153,9	Н.д.	165,9	373,8	Н.д.	384,6
	σ	22,3		31,8	33,0		33,5
	т	4,2		5,9	6,1		6,3
Магний	М	161,7	0,05	159,7	374,9	0,05	378,1
	σ	20,3		22,1	27,9		33,2
	т	3,9		4,3	5,37		6,38

Первая группа - состояла из 26 человек и средняя продолжительность синусового сердечного цикла в ней равнялась 1000 мс ($\sigma = 43,0$; $m = 8,4$). Вторая группа включала 28 человек, средняя продолжительность синусового сердечного цикла в ней составила 750 мс ($\sigma = 21,6$; $m = 4,1$). В третьей группе было 19 человек и средняя продолжительность синусового сердечного цикла равнялась 600 мс ($\sigma = 30,0$; $m = 6,8$).

У всех больных при анализе изменений частоты синусового ритма под воздействием кордарона была выявлена трехфазность ответной реакции. Сразу после окончания введения препарата отмечалось учащение синусового ритма, которое достигало максимума через 10 - 20 с после введения (I фаза). Тахикардия, вызванная кордароном, держалась на относительно стабильном уровне в среднем по группе до 1 минуты, после чего наступало урежение частоты сердечных сокращений. Через 2-3 минуты частота сердечных сокращений выходила на исходный уровень (II переходная фаза). После 3 минут проявлялся брадикардический эффект кордарона, достигающий максимума через 20-30 минут (III фаза). Трехфазное действие кордарона во времени представлено на рис. 5.3.

Несмотря на то, что во всех трех группах общий трехфазный ответ синусового ритма на введение кордарона одинаков, имеются определенные особенности реакции синусового узла на препарат в зависимости от исходной частоты сердечных сокращений (табл. 5.7). Так, в первой группе максимум учащения наступал на 20-30 с, и длительность сердечного цикла укорачивалась с 1000 до 650 мс ($\sigma = 41,5$; $m = 8,1$). Во второй группе максимум учащения наступал на 10 - 20 с, но укорочение сердечного цикла было менее выражено и изменялось с

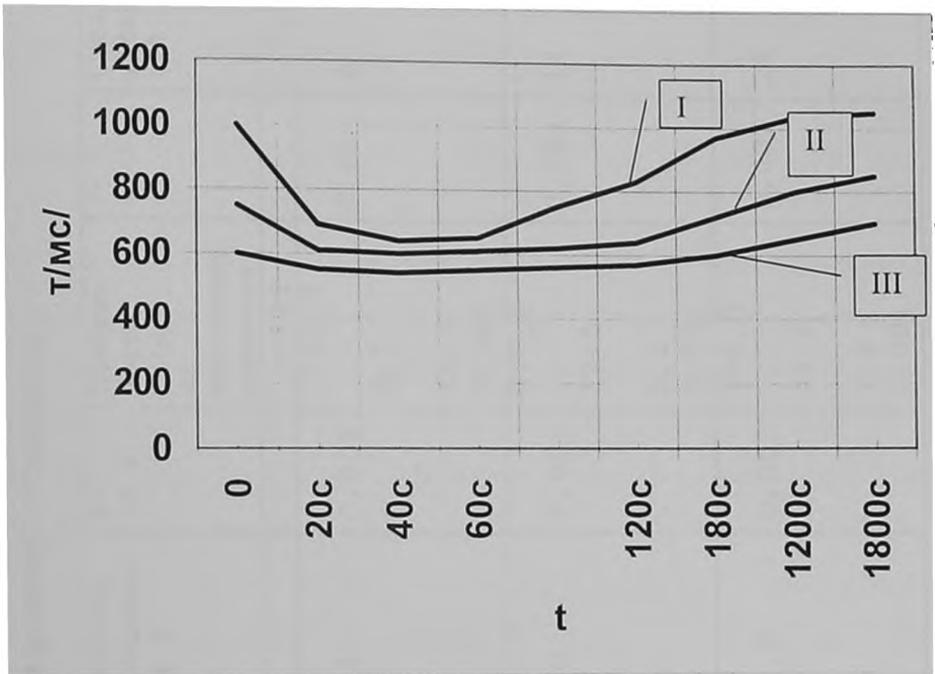


Рисунок 5.3 Трехфазное хронотропное действие кордарона.

- I - группа больных с T 1000 мс;
- II - группа больных с T 750 мс;
- III - группа больных с T 600 мс;

Таблица 5.7

Изменение длительности синусового кардиоцикла (Т) под воздействием внутривенного введения кордарона

Группа	Кол-во больных	Исходная длительность Т (мс)	P< (1-2)	Длительность Т (мс) на максимуме учащения	Степень учащения в %	P< (2-3)	Длительность Т (мс) на максимуме урежения	P< (1-3)	Степень урежения в %
		I		II			III		
I P< (I-II)	26	M 1000,0 σ 73,0 m 14,3 0,001	0,001	650,0 56,5 11,1 0,001	35	0,001	1060,0 8,1 15,9 0,001	0,05	6
II P<(II-III)	28	M 750,0 σ 36,6 m 6,9 0,001	0,001	600,0 16,7 3,15 0,005	20	0,001	877,5 29,5 5,6 0,001	0,001	17
III P<(I-II)	19	M 600,0 σ 40,0 m 9,2 0,001	0,001	550,0 15,7 3,6 0,001	8,4	0,001	756,0 34,8 7,9 0,001	0,001	26

750 до 600 мс ($\sigma = 9,7$; $m = 1,8$). В третьей группе, где средняя длительность цикла была 600 мс, тахикардия наступала также на 10 - 20 с, но была очень слабо выражена. Укорочение сердечного цикла достигало в среднем 550 мс ($\sigma = 10,7$; $m = 2,5$).

Таким образом, в первой группе произошло максимальное учащение ритма на 35% от исходного. Во второй группе ритм максимально участился на 20%, а в третьей группе только на 8,4%. Из полученных результатов очевидно, что степень проявления тахикардитического эффекта кордарона зависит от исходной частоты синусового ритма.

Причем, чем более выражена исходная брадикардия, тем больше выражен учащающий эффект кордарона (рис. 5.3). Едва ли такую закономерность можно объяснить только снижением сопротивления резистивного кровеносного русла [131,137,142,143,155,163,175,196]. Вероятно в первую фазу тахикардитический эффект кордарона есть проявление симпатикомиметических свойств препарата [6,7,62,88,90,200,222].

Тахикардитический эффект кордарона наблюдается на протяжении первой минуты после его введения, к третьей группе частота сердечных сокращений возвращается к исходному уровню (переходный процесс) и далее начинается урежение сердечного ритма ниже исходного уровня. Максимум урежающего эффекта у наших пациентов наблюдался через 20-30 минут.

В каждой из трех групп урежающий эффект кордарона был выражен неодинаково. В первой группе максимальное снижение числа сердечных сокращений достигало только 6% от исходного. Во второй группе наблюдалось снижение частоты ритма уже на

17%, а в третьей – ритм максимально урежался на 26% от исходного.

Таким образом, очевидна зависимость урежающего эффекта кордарона от исходной частоты сердечных сокращений. Причем, урежающий эффект препарата тем более выражен, чем выше исходная частота сердечных сокращений и очень незначителен при исходно редком синусовом ритме (рис. 5.3).

Выявленная нами трехфазность в действии кордарона на частоту сердечных сокращений находит свое отражение и в клиническом антиаритмическом эффекте препарата, который в ряде случаев также носит неоднозначный характер. Разнофазный противоаритмический эффект наблюдался нами у 21 больного с частыми одиночными желудочковыми экстрасистолами на фоне редкого (у всех меньше 60 в минуту) синусового ритма. В первую минуту, когда появлялся тахикардический эффект кордарона, экстрасистолы полностью исчезали. Но через 3–5 минут у всех больных они возобновлялись, а у 16 из них приобретали характер стойкой аллоритмии: би-, три-, или квадригеминии (рис.5.4.)

Трехфазность действия кордарона при внутривенных пробах диктует необходимость оценки его эффекта не только в первые минуты сразу после его введения, а не менее как после 20–30 минутной непрерывной регистрации кардиограммы, так как эффекты на первых минутах и на оптимуме действия (20–30 минут) могут оказаться прямо противоположными.

Анализ полученных результатов убеждает в неправильности проведения нескольких ОМП с тестирующими препаратами во время одного электрофизиологического исследования, а повто-

рение ЭФИ для каждой отдельной пробы далеко не безразлично для больного. Единственным препаратом, который тестировался нами во время внутрисердечного ЭФИ, был ритмилен. Такой выбор обусловлен двумя основными причинами. Первая – самая высокая эффективность препарата при желудочковых аллоритмиях. Вторая – отсутствие работ, посвященных электрофизиологическому действию ритмилена при этих видах экстрасистолий.

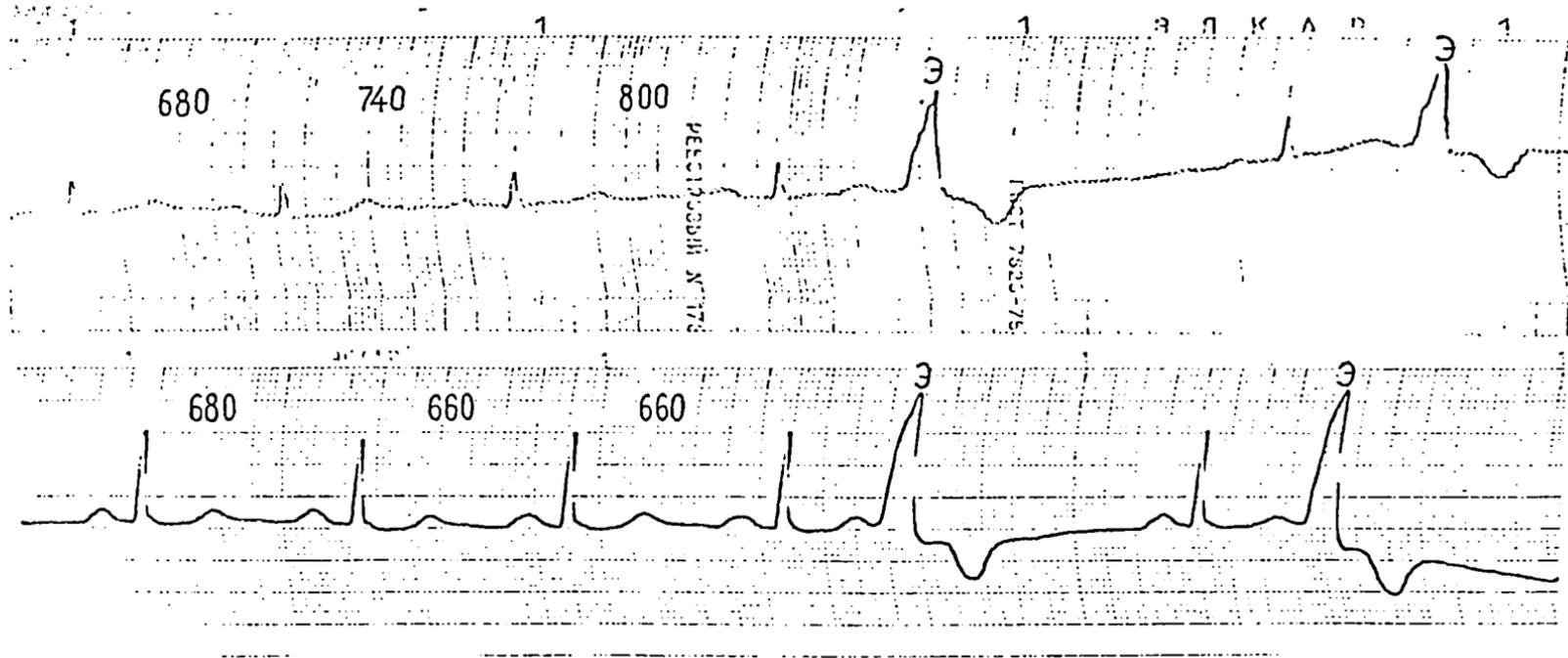


Рис. 5.4 Стойкая форма желудочковой бигеминии, вызванная внутривенным введением кордарона
 I. - с периодикой Лангендорфа;
 II. - без периодики.

5.3 Электрофизиологические показатели сердца после внутривенного введения ритмилена.

Изменение электрофизиологических показателей сердца под воздействием ритмилена представлено в таблице 5.8. Из приведенных данных видно, что действие дизопирамида в первой, «слабой» группе привело к укорочению сердечного цикла с 965 до 850 мс, а в «сильной» – с 840 до 672 мс. Таким образом, как в группе с данными за слабость синусового узла (первая группа), так и в группе с нормальными электрофизиологическими показателями (вторая группа) ритмилен учащает ритм. Разница состоит в степени учащения. В первой группе длительность кардиоцикла укорачивается на 12%, а во второй – на 20%.

Время предсердно-желудочкового проведения по интервалу PQ в «слабой» группе имело недостоверную тенденцию к укорочению со 156 до 152 мс (на 3%). Этот же показатель в «сильной» группе недостоверно увеличивался со 166 до 169 мс, причем как в той, так и в другой группе были обследованные с разнонаправленным изменением PQ. Влияние дизопирамида на синоатриальное время имеет отличие в двух группах. Так, в первой группе оно укоротилось со 174 до 132 мс. (на 26%), в то время как во второй группе СА под действием ритмилена имело тенденцию к удлинению со 104 до 109 мс (на 4%). Достоверного изменения интервалов AH и HV в обеих группах не произошло, хотя в первой есть недостоверная тенденция к укорочению AH, как и есть недостоверная тенденция к увеличению HV в обеих группах.

Таблица 5.8

Изменение электрофизиологических показателей сердца под воздействием ритмилена.

Группы		Показатели													
		Т		PQ		CA		AH		HV		TB		KBVΦCY	
		М	$\sigma \pm$ м	М	$\sigma \pm$ м	М	$\sigma \pm$ м	М	$\sigma \pm$ м	М	$\sigma \pm$ м	М	$\sigma \pm$ м	М	$\sigma \pm$ м
I	A	965	258 50	156	34 7	174	23 5	116	42 8	43	16 3	118	31 6	1025	427 82
	B	850	496 38	152	32 6	132	20 4	110	40 8	50	15 3	130	30 6	810	310 60
II	A	840	202 40	166	22 4	104	27 8	107	31 6	40	20 4	145	33 7	186	84 17
	B	672	175 36	169	25 5	109	35 8	105	33 6	50	20 4	150	35 7	220	85 17

А - исходные показатели; Б - после введения ритмилена.

Убедительного влияния дизопирамида на точку Венкебаха в группе с нормальными электрофизиологическими показателями нет, в первой же группе («слабой») есть тенденция к сдвигу точки Венкебаха в сторону более высоких частот стимуляции - со 118 до 130 стимулов в минуту.

Корректированное время восстановления функции синусового узла достоверно уменьшилось в «слабой» группе с 1025 до 810 мс (на 21%), хотя все равно оно значительно в группе превышает норму. Во второй группе КВВФСУ возросло со 186 до 220 мс (на 15%).

В 47 из 51 проб (92%) с дизопирамидом во время ЭФИ аллоритмия купировалась. И в оставшихся 4 случаях не имело смысла анализировать точку экстрасистолии за недостоверностью результатов.

Анализируя электрофизиологические эффекты ритмилена, можно заключить, что убедительно в нашем исследовании он изменяет длительность сердечного цикла, укорачивая ее, сокращает время СА проведения и уменьшает КВВФСУ. Все эти изменения касаются «слабой» группы. Вероятно поэтому наши данные и расходятся с данными других авторов [38], которые получали удлинение КВВФСУ, хотя тенденция к укорочению СА времени прослеживалась и у них. Таким образом, положительный эффект дизопирамида в купировании аллоритмий у пациентов с нарушенной функцией синусового узла, показанной нами ранее, подтверждается результатами его электрофизиологических эффектов в первую очередь на синусовый узел и синоатриальную зону.

Подводя итоги результатам, полученным в данном разделе работы, можно заключить, что используемая нами методика про-

ведения острых медикаментозных проб при желудочковых аллоритмиях удовлетворяет основным требованиям, обсуждаемым в начале главы. Методика не опасна для больного. Использовалась нами как в стационаре, так и поликлинике.

Применение ОМП позволило конкретно оценить эффективность каждого антиаритмика и в течении четырех дней подобрать действующий препарат. Позволило исключить из дальнейшего применения неэффективный или усугубляющий экстрасистолию антиаритмик. ОМП показали, что наиболее эффективным антиаритмиком при желудочковых аллоритмиях является ритмилен. Вполне определенная последовательность применения тестируемых препаратов дала возможность уточнить некоторые конкретные механизмы, лежащие в основе аллоритмий, и подтвердила роль дисфункции синусового узла как одного из механизмов.

ОМП показали не только индивидуальную чувствительность аритмии к медикаментам, но и выявили своеобразие «поведения» препарата со всеми его эффектами во времени.

5.4 Сравнительная оценка ОМП и перорального приема антиаритмиков.

Оценка эффективности ОМП с противоаритмическими препаратами проведена в предыдущих главах. Нам было интересно, насколько эффективен пероральный прием антиаритмических препаратов и насколько эффективны попытки устранения причин, приведших к возникновению АЖЭ.

Всего наблюдалось 397 пациентов с различными видами АЖЭ. Терапия включала пероральный прием ритмилена, обзидана,

магне-Б6, комплекс противоязвенных препаратов, а также сочетание противоязвенной терапии с Магне-Б6 и ритмиленом (таблица 5.9).

По результатам ОМП самым эффективным противоаритмическим препаратом был ритмилен, эффективность его при внутривенном введении была 97,7%. Пероральный прием ритмилена (см. таблицу 5.10) был назначен 70 пациентам, средний возраст 40,6 лет ($\sigma = 2,33$, $m = 0,28$) перед лечением проводили суточное мониторирование, ЭКГ контроль, в 1-й месяц лечения еженедельно, затем через 2 месяца приема препарата и через 6 месяцев проводили повторное суточное холтеровское мониторирование ЭКГ. Первично эффект оценивали по результатам холтеровского мониторирования через 2 месяца перорального приема препарата.

Полный антиаритмический эффект наблюдался у 61 пациента (87,1%), увеличение дозы препарата до 800 мг/сутки не дало эффекта у тех больных, у которых первичное назначение не давало полного эффекта, у этих 9 пациентов наблюдалось уменьшение желудочковых экстрасистол менее, чем на 50%. В целом по группе количество желудочковых экстрасистол через 2 месяца регулярного приема 400 - 600 мг. ритмилена в сутки снизилось на 77,3%, при этом количество "куплетов" экстрасистол уменьшилось на 91,6%, а количество эпизодов аллоритмий уменьшилось на 80 - 86%, то есть даже при сохранении у пациентов с АЖЭ желудочковых экстрасистол их класс по В. Lown явно снижался.

Таким образом пероральный прием ритмилена, как и ОМП с этим препаратом, подтверждают его высокую противоаритмическую эффективность у пациентов с АЖЭ.

Таблица 5.9

Эффективность лечения АЖЭ (в процентах)

	Противоязвенное		Ритмилен		Соли магния	
	Ч/з 2 мес.	Ч/з 6 мес.	Ч/з 2 мес.	Ч/з 6 мес.	Ч/з 2 мес.	Ч/з 6 мес.
Желудочковая Экстрасистолия	52,5	53,8	77,3	23,4	55,6	49,8
Куплеты	88,8	95,4	91,6	28,5	44,5	48,3
Желудочковая тахикардия	---	---	95,0	25,6	68,9	69,5
Предсердная экстрасистолия	26,4	22,4	75,7	18,1	51,3	51,7
Брадикардия	64,8	66,1	21,1	8,2	2,6	7,5
Предсердная Тахикардия	25	28,1	94,1	14,2	12,7	25,7
Бигеминия	32	38,6	80,8	20,2	52,1	53,9
Тригеминия	36,8	36,2	85,9	13,4	49,1	51,9
397	64 человека		70 человек		64 человека	

	Обзидан		П/язвенное + магний		П/язвенное + ритмилен	
	Ч/з 2 мес.	Ч/з 6 мес.	Ч/з 2 мес.	Ч/з 6 мес.	Ч/з 2 мес.	Ч/з 6 мес.
Желудочковая экстрасистолия	62,6	61,3	57,2	58,6	80,1	53,2
Куплеты	83,04	92,9	51,2	55,3	91,7	67,2
Желудочковая тахикардия	100	100	74,8	83,04	95,4	58,3
Предсердная экстрасистолия	50,8	58,98	52,7	54,2	80,5	24,3
Брадикардия	+317,2	+208,6	58,2	62,4	65,7	67,1
Предсердная тахикардия	85,5	90,3	27,03	35,2	95,1	26,9
Бигеминия	61,6	79,1	54,1	56,3	82,1	39,3
Тригеминия	54,6	50,2	54,2	55,3	90,2	37,1
397	64 человека		68 человек		67 человек	

Таблица 5.10

РИТМИЛЕН
(n = 70 человек)

		До лечения	P	Через 2 мес.	P	Через 6 мес.
Возраст	M	40,55				
	σ	2,33				
	m	0,281				
ЧСС max	M	102,64	< 0,001	113,07	<0,05	106,14
	σ	4,65		4,88		6,05
	m	0,56		0,59		0,73
ЧСС min	M	41,43	< 0,001	48,92	<0,05	46,21
	σ	3,72		3,49		3,95
	m	0,45		0,42		0,48
Желудочковые экстрасистолы	M	1649,1	< 0,001	374,2	>0,05	1263,4
	σ	708,84		326,047		584,186
	m	85,40		39,28		70,38
Куплеты	M	34,7	< 0,001	2,9	>0,05	30,2
	σ	13,954		1,628		12,79
	m	1,68		0,196		1,54
Желудочковая тахикардия	M	7,8	< 0,001	0,39	>0,05	5,8
	σ	4,419		0,233		3,72
	m	0,53		0,028		0,448
Бигеминии	M	86,7	< 0,001	16,6	>0,05	69,21
	σ	33,721		5,814		24,19
	m	4,063		0,700		2,91

Продолжение таблицы 5.10

Тригеминии	M	135,6	< 0,001	19,1	>0,05	117,43
	σ	64,419		7,209		54,65
	m	7,761		0,869		6,58
Предсердные экстрасистолы	M	287,2	< 0,001	69,8	>0,05	235,3
	σ	161,163		31,395		122,093
	m	19,417		3,783		14,71
Брадикардии	M	31,41	< 0,001	24,79	>0,05	31,62
	σ	7,91		6,74		8,37
	m	0,953		0,81		1,008
Предсердные тахикардии	M	11,9	< 0,001	0,7	>0,05	10,21
	σ	11,395		0,233		10,698
	m	1,373		0,028		1,29

При дальнейшем наблюдении оказалось, что через 3 месяца ритмилен перестал оказывать антиаритмический эффект у 54 (77,1%) пациентов, через 4 месяца еще у 3 пациентов ритмилен стал неэффективен, и только у 3 пациентов (4,3%) препарат продолжал оказывать противоаритмический эффект через 6 месяцев регулярного приема, и в целом по группе количество ЖЭ уменьшилось на 23,4%, количество дуплетов на 28,5%, а количество эпизодов би- и тригеминий уменьшилось на 20,2 - 13,4% соответственно. При "истощении" антиаритмического эффекта дозу ритмилена увеличивали на 200 - 400 мг/сутки, однако это не привело к возобновлению полного антиаритмического эффекта. Убедительным было следующее наблюдение: полная отмена ритмилена на 7 дней и возобновление его приема в тех же дозах, которые стали неэффективными, вновь привело к полному антиаритмическому эффекту у всех 57 пациентов, что подтверждалось при дальнейшем наблюдении пациентов и повторном проведении суточного холтеровского мониторирования. Однако, как и после первого назначения, с течением времени наблюдалось "истощение" антиаритмического действия препарата; после недельного перерыва те же дозы полностью купировали аллоритмию (би- и тригеминию).

Следующий препарат, пероральный эффект которого мы оценивали был обзидан. В группу вошло 64 человека, у которых при предварительном обследовании не было данных за депрессию СУ и брадикардию, АЖЭ регистрировались на фоне нормо- и тахикардии. средний возраст 41,7 года ($\sigma = 1,83$, $m = 0,23$). Препарат назначался в дозе 80 - 120 мг/сутки. Эффективность препарата оценивалась также как и у ритмилена.

Таблица 5.11

ОБЗИДАН
(n = 64 человека)

		До лече- ния	P	Через 2 мес.	P	Через 6 мес.
Возраст	M	41,73				
	σ	1,83				
	m	0,23				
ЧСС max	M	127,23	< 0,001	87,9	< 0,001	91,4
	σ	5,58		4,19		2,09
	m	0,71		0,53		0,265
ЧСС min	M	51,8	< 0,001	39,1	< 0,001	43,7
	σ	4,19		3,26		0,93
	m	0,53		0,41		0,12
Желудочко- вые экстра- систолы	M	859,7	< 0,001	321,1	< 0,001	332,8
	σ	242,33		108,37		108,84
	m	30,67		13,72		13,78
Куплеты	M	11,2	< 0,001	1,9	< 0,001	0,8
	σ	7,91		0,47		0
	m	1,00		0,06		0
Желудочко- вая тахикар- дия	M	1,13	< 0,001	0	< 0,001	0
	σ	0,698		0		0
	m	0,09		0		0
Бигеминии	M	32,3	< 0,001	12,4	< 0,001	6,76
	σ	12,9		8,84		3,02
	m	1,63		1,12		0,38

Продолжение таблицы 5.11

Тригеминии	M	27,1	< 0,001	12,3	< 0,001	13,5
	σ	3,95		3,72		5,58
	m	0,5		0,47		0,706
Предсердные экстрасистолы	M	266,7	< 0,001	131,1	< 0,001	109,4
	σ	75,12		41,86		41,86
	m	9,509		5,299		5,299
Брадикардии	M	3,5	< 0,001	14,6	< 0,001	10,8
	σ	0,92		6,98		3,488
	m	0,116		0,88		0,442
Предсердные тахикардии	M	6,2	< 0,001	0,9	< 0,001	0,6
	σ	1,395		0,47		0,23
	m	0,177		0,06		0,03

При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ через 2 месяца регулярного приема обзидана оказалось, что полный антиаритмический эффект наблюдался у 42 (65,6%) больных, у остальных антиаритмический эффект был оценен как неполный (уменьшение количества АЖЭ на 50% и менее). В целом по группе количество экстрасистол уменьшилось на 62,6%, количество парных ЖЭ уменьшилось на 83%, эпизодов "нестойкой" желудочковой тахикардии в исследуемой группе не стало, а количество эпизодов би- и тригеминий уменьшилось на 61,6 - 54,6% соответственно. Побочных эффектов и отказов в приеме препарата в исследуемой группе мы не наблюдали. При контрольной оценке эффективности обзидана через 6 месяцев антиаритмическое действие препарата сохранялось и достоверно не отличалось от результатов приема через 2 месяца (см.таблицу 5.11). Обращает внимание достоверное урежение ЧСС и увеличение эпизодов брадикардии, которые хорошо переносились пациентами и не требовали отмены препарата, лишь 12 больным (18,8%) мы были вынуждены снизить дозу обзидана со 120 до 80 мг/сутки. Следует отметить, что при эффективном пероральном приеме обзидана при пробной его отмене у 52 пациентов (81,3%) возникали рецидивы аллоритмии в течении 2-3 суток.

Таким образом пероральный прием обзидана оказался, в отличии от ОМП с обзиданом, достаточно эффективным у пациентов с АЖЭ без брадикардии и признаков поражения СУ и СА - зоны.

Следующий, по эффективности ОМП, после ритмилена и обзидана была ОМП с сернокислой магнезией, при которой полный антиаритмический эффект был достигнут у 73,4% пациентов с АЖЭ. И нам, в рамках нашей работы, было интересно оценить

Таблица 5.12

СОЛИ МАГНИЯ
(n = 64 человека)

		До лече- ния	P	Через 2 мес.	P	Через 6 мес.
Возраст	M	39,36				
	σ	2,09				
	m	0,265				
ЧСС max	M	110,91	>0,05	109,91	>0,05	11,64
	σ	7,21		7,9		7,67
	m	0,91		1,00		0,97
ЧСС min	M	52,09	>0,05	51,91	>0,05	54,09
	σ	4,88		4,88		4,65
	m	0,62		0,62		0,59
Желудоч- ковые экст- расистолы	M	1115,71	< 0,001	583,29	< 0,001	560,43
	σ	212,09		119,54		120,93
	m	26,85		15,13		15,31
Куплеты	M	18,8	< 0,001	10,43	< 0,001	9,71
	σ	8,14		4,42		4,186
	m	1,03		0,56		0,53
Желудоч- ковая тахи- кардия	M	2,286	< 0,001	0,71	< 0,001	0,698
	σ	0,698		0,47		0,233
	m	0,088		0,06		0,03
Бигеминии	M	166,57	< 0,001	79,71	< 0,001	76,86
	σ	31,16		13,95		13,488
	m	3,944		1,766		1,707

Продолжение таблицы 5.12

Тригеминии	M	108,57	< 0,001	55,29	< 0,001	52,26
	σ	33,26		13,26		13,26
	m	4,2		1,68		1,68
Предсердные экстрасистолы	M	318,86	< 0,001	155,14	< 0,001	153,86
	σ	85,81		55,58		56,98
	m	10,86		7,035		7,21
Брадикардии	M	38,29	>0,05	37,29	>0,05	39,43
	σ	10,93		10,698		10,47
	m	1,384		1,354		1,325
Предсердные тахикардии	M	5,57	>0,05	4,86	< 0,001	4,14
	σ	1,143		1,63		1,395
	m	0,145		0,21		0,177

антиаритмический эффект пероральных препаратов магния. Мы применяли препарат Магне-Б6 в дозе 4-6 таблеток в сутки (таблица 5.12). В группу было включено 75 пациентов со стойкими формами АЖЭ (бигеминия, тригеминия). Нарушение ритма возникало на фоне миокардиодистрофии различного генеза (спортивной, нейровегетативной). Всем пациентам был исследован уровень магния в плазме, у 64 из них (85,3%) содержание магния было снижено до $0,44 \pm 0,12$ ммоль/л ($N = 0,7 - 1,1$), средний возраст = 39,4 ($\sigma = 2,1$, $m = 0,27$). Контроль эффективности перорального приема Магне-Б6 осуществляли с помощью метода холтеровского мониторирования: в исходе, через 2 и 6 месяцев регулярного приема препарата, в первый месяц еженедельно осуществляли ЭКГ - контроль в 12 отведениях. Терапия другими антиаритмическими препаратами не проводилась. Во всей группе пациентов с АЖЭ и гипомagneемией мы наблюдали антиаритмический эффект: количество экстрасистол уменьшилось на 75% у 42 пациентов с АЖЭ (65,6%), уменьшение ЖЭ на 50% и менее наблюдалось у остальных, в целом по группе количество ЖЭ уменьшилось через 2 месяца на 55,6%, эпизодов бигеминии стало меньше на 52,1%, эпизодов тригеминии - на 49,1%. Следует отметить хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов у всех 64 пациентов данной группы. Отказов от приема препарата не было, и через 6 месяцев регулярного приема препарата в тех же дозах эффективность сохранялась на прежнем уровне: количество ЖЭ уменьшилось, при сравнении с исходом, на 49,8%, эпизодов би- и тригеминии на 53,9% - 51,9%.

Через 6 месяцев проводили контрольное исследование уровня магния в плазме пациентов, принимавших перорально

Таблица 5.13

ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
(n = 64 человека)

		До ле- чения	P	Через 2 мес.	P	Через 6 мес.
Возраст	M	33,18				
	σ	2,79				
	m	0,353				
ЧСС max	M	131,1	>0,05	129,3	>0,05	130,3
	σ	9,535		6,512		1,86
	m	1,21		0,82		0,24
ЧСС min	M	33,7	<0,001	54,3	<0,001	56,1
	σ	3,9		1,163		0,9
	m	0,49		0,147		0,114
Желудочковые экстрасистолы	M	847,3	< 0,001	619,4	< 0,001	391,7
	σ	200,0		102,56		105,35
	m	25,32		12,982		13,34
Куплеты	M	4,1	< 0,001	0,46	< 0,001	0,19
	σ	3,256		0,233		0,233
	m	0,412		0,029		0,029
Бигеминии	M	15,3	<0,05	10,4	< 0,05	9,4
	σ	9,77		6,98		6,28
	m	1,237		0,884		0,79
Тригеминии	M	37,8	< 0,01	23,9	< 0,001	19,4
	σ	19,77		12,09		10,93
	m	2,50		1,53		1,38

Продолжение таблицы 5.13

Предсердные экстрасистолии	M	188,4	<0,05	138,7	<0,05	146,2
	σ	73,256		59,54		61,16
	m	9,27		7,537		7,47
Брадикардии	M	49,2	<0,001	17,3	<0,001	16,7
	σ	8,37		4,42		5,81
	m	1,06		0,56		0,74
Предсердные тахикардии	M	3,2	<0,05	2,4	< 0,01	2,3
	σ	1,395		0,93		0,93
	m	0,177		0,12		0,12

Магне-Б6 по 2 т x 3 раза в день, результаты исследования показали нормализацию показателя концентрации магния в плазме: в среднем - $1,22 \pm 0,2$ ммоль/литр.

Таким образом, пероральный прием солей магния оказался менее эффективным, чем ОМП (55,6% - 73,4% соответственно), но препарат безопасен, практически не имеет противопоказаний, хорошо переносится пациентами.

В процессе формирования групп всем пациентам с АЖЭ, у которых мы не смогли выявить патологию миокарда (при сборе анамнеза, объективном осмотре, по результатам лабораторных исследований, рентгенографии и УЗ исследований, ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ) было проведено исследование ЖКТ с помощью УЗИ органов брюшной полости и ФГС (108 пациентов), а также пациентам с миокардиодистрофией и постмиокардитическим кардиосклерозом, предъявляющим гастроэнтерологические жалобы и давшим согласие на обследование (128 и 9 пациентов соответственно). По результатам УЗИ у 8 пациентов выявлен перегиб желчного пузыря, у 21 - признаки хронического холецистита, без признаков обострения на время обследования. По результатам обследования 245 пациентов с АЖЭ патология гастродуоденальной зоны была выявлена у 203 человек (82,9%): в том числе антральный рефлюкс-гастрит - 74 больных, в том числе эрозивный рефлюкс-гастрит у 33; впервые выявлена язвенная болезнь 12 пк различной степени активности у 13 пациентов, в том числе у одного больного - осложненная субкомпенсированным стенозом привратника; у 2 больных впервые обнаружена язвенная болезнь желудка; у 23 - рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, у 32 - дуоденит, в том числе у 12 - эрозивный бульбит, у 16 - хронический распро-

страненный гастрит, у 8 - атрофический гастрит, у 2 - геморрагический, у 1 - гиперпластический гастрит, у 20 - с ГПОД, у 12 - эзофагит, в том числе эрозивный эзофагит у 5 больных.

Роль патологии гастродуоденальной зоны в развитии сердечных аритмий доказана многими авторами. Связь брадикардии и АЖЭ наблюдалась и нами, показана и проанализирована в предыдущих главах. Нам было интересно - насколько значимо устранение одной из причин возникновения аллоритмированных ЖЭ.

В исследуемые группы вошло 199 человек, которым проводилось:

- противоязвенное лечение по квадрати - схеме - 64 человека.
- противоязвенное лечение в сочетании с ритмиленом - 67 человек.
- Противоязвенное лечение в сочетании с солями магния (частота выявляемости гипомagneемии - 83,9% у пациентов с патологией гастродуоденальной зоны - 68 человек.

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру до лечения, через 2 месяца лечения и через 6 месяцев лечения, в первый месяц лечения ЭКГ контроль в 12 отведениях проводили еженедельно.

После проведения курса противоязвенного лечения 64 пациентам с АЖЭ (таблица 5.13) через 2 месяца по результатам суточного мониторирования ЭКГ количество желудочковых экстрасистол уменьшилось на 75% и более у 13 пациентов (20,3%), у остальных наблюдался неполный антиаритмический эффект, в целом по группе количество желудочковых экстрасистол уменьшилось на 52,5%. Количество желудочковых дуплетов

Таблица 5.14

ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ + СОЛИ МАГНИЯ
(n = 68 человек)

		До ле- чения	P	Через 2 мес.	P	Через 6 мес.
Возраст	M	33,64				
	σ	3,95				
	m	0,48				
ЧСС max	M	116,89	<0,01	121,78	<0,05	121,33
	σ	7,21		6,51		6,28
	m	0,88		0,79		0,77
ЧСС min	M	44,33	<0,001	56,67	<0,001	55,56
	σ	4,65		4,65		3,95
	m	0,57		0,57		0,48
Желудочковые экстрасистолы	M	1122,14	< 0,001	503,43	< 0,001	486,43
	σ	132,56		45,58		48,14
	m	16,17		5,56		5,87
Куплеты	M	38,7	< 0,001	18,9	< 0,001	17,3
	σ	9,77		8,37		8,14
	m	1,19		1,02		0,99
Желудочковая тахикардия	M	1,71	<0,001	0,43	<0,001	0,29
	σ	0,47		0,23		0,23
	m	0,06		0,03		0,03
Бигеминии	M	195,43	<0,001	89,71	< 0,001	85,43
	σ	28,84		13,95		14,42
	m	3,52		1,7		1,76

Продолжение таблицы 5.14

Тригеминии	M	109,43	< 0,001	50,14	< 0,001	48,9
	σ	32,33		13,02		12,79
	m	3,943		1,59		1,56
Предсердные экстрасистолы	M	339,43	<0,001	160,57	<0,001	155,43
	σ	92,09		46,51		46,98
	m	11,23		5,67		5,73
Брадикардии	M	67,29	<0,001	28,14	<0,001	25,29
	σ	13,49		8,84		8,14
	m	1,65		1,08		0,99
Предсердные тахикардии	M	5,29	<0,001	3,86	< 0,001	3,43
	σ	1,63		1,395		1,16
	m	0,199		0,17		0,14

Таблица 5.15

ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ + РИТМИЛЕН
(n = 67 человек)

		До ле- чения	P	Через 2 мес.	P	Через 6 мес.
Возраст	M	34,46				
	σ	4,42				
	m	0,546				
ЧСС max	M	105,27	<0,001	115,64	<0,001	115,91
	σ	5,81		7,21		7,44
	m	0,717		0,91		0,92
ЧСС min	M	43,36	<0,001	62,1	<0,001	62,6
	σ	6,98		3,72		3,02
	m	0,86		0,46		0,37
Желудочковые экстрасистолы	M	1646,29	< 0,001	327,64	< 0,001	1071,27
	σ	510,23		149,77		282,56
	m	62,99		18,48		34,88
Куплеты	M	58,43	< 0,001	4,82	< 0,001	19,18
	σ	9,30		1,86		3,95
	m	1,148		0,23		0,49
Желудочковая тахикардия	M	5,9	<0,001	0,27	<0,001	2,46
	σ	1,86		0,23		1,395
	m	0,23		0,03		0,17
Бигеминии	M	102,46	<0,001	18,36	< 0,001	79,56
	σ	8,84		3,02		8,37
	m	1,09		0,37		1,03

Продолжение таблицы 5.15

Тригеминии	M	113,77	< 0,001	11,18	< 0,001	74,73
	σ	13,26		1,63		8,14
	m	1,64		0,2		1,01
Предсердные экстрасистолы	M	282,36	<0,001	55,09	<0,001	213,64
	σ	36,05		7,91		32,56
	m	4,45		0,98		4,02
Брадикардии	M	53,55	<0,001	18,36	<0,001	17,64
	σ	3,35		3,26		3,02
	m	0,41		0,4		0,37
Предсердные тахикардии	M	13,18	<0,001	0,64	< 0,001	9,64
	σ	2,33		0,698		1,86
	m	0,28		0,09		0,23

уменьшилось на 88,8%, а вот эпизодов би- и тригеминий стало меньше всего на 32% – 36,8%. Контрольное обследование через 6 месяцев показало, что эффект противоязвенной терапии хоть и неполный, но достаточно стойкий и цифры мало отличаются от таковых через 2 месяца от начала лечения. При сочетании противоязвенного лечения с солями магния (таблица 5.14) эффективность лечения возросла незначительно и эффективность его сохранялась без убедительных изменений в течении полугода регулярного лечения, однако полный антиаритмический эффект наблюдался у 50 (73,5%) пациентов с АЖЭ, что значительно больше, чем при раздельном проведении противоязвенного лечения (20,3%) и лечения Магне-В6 (65,6%), такой же эффект наблюдался и в отношении желудочковых дуплетов, эпизодов аллоритмии.

При сочетании противоязвенного лечения с назначением ритмилена (таблица 5.15) в дозе 600 – 800 мг., полный антиаритмический эффект (уменьшение ЖЭ на 75% и более) наблюдался у 62 (92,5%) пациентов, а в целом по группе через 2 месяца лечения количество ЖЭ уменьшилось на 80,1%, желудочковых дуплетов на 91,7%, количество эпизодов бигеминий на 82,1%, эпизодов тригеминии на 90,2%. Однако через 6 месяцев лечения эффективность лечения приблизилась к таковой при изолированной противоязвенной терапии: 53,2% – 67,2% – 39,3% – 37,1% соответственно.

Таким образом проведение противоязвенной терапии у больных с АЖЭ и патологией гастродуоденальной зоны оказывает противоаритмический эффект, уменьшая количество ЖЭ более чем на 50%, сочетание этой терапии с солями магния и ритмиленом

значительно повышает эффективность лечения. При сочетании противоязвенного лечения с ритмиленом позволяет достичь полного противоаритмического эффекта у 92,5% пациентов с АЖЭ.

Антиаритмический эффект внутривенного и перорального применения исследованных препаратов не всегда аналогичен. При курсовом применении ритмилена развивается толерантность к препарату, при этом увеличение дозы безрезультатно, а недельный перерыв в приеме позволяет восстановить антиаритмическую эффективность препарата.

Высокая выявляемость патологии гастродуоденальной зоны (82,9%) и гипомагниемии (85,3%) у пациентов с АЖЭ, а также полный антиаритмический эффект у 73,5% больных при сочетанном применении противоязвенной терапии и солей магния позволяет рекомендовать включение ФГС и исследование содержания магния в плазме крови у всех пациентов с АЖЭ.

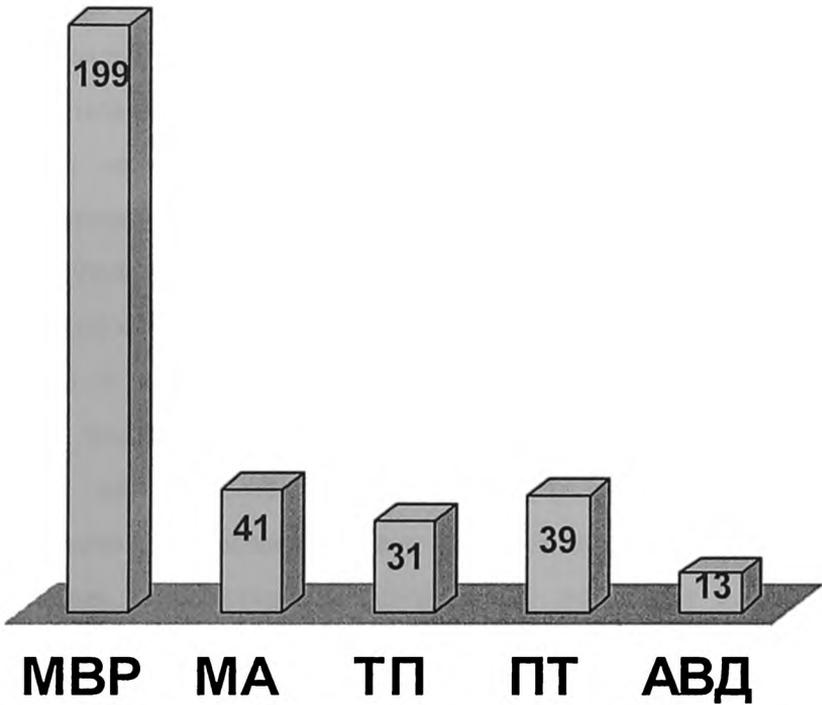


Рисунок 5.5 Выявленные во время суточного мониторинга ЭКГ виды нарушений ритма.

- МВР – миграция водителя ритма;
- МА – мерцательная аритмия;
- ТП – трепетание предсердий;
- ПТ – предсердная тахикардия;
- АВД – атриовентрикулярная диссоциация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алгоритмированная желудочковая экстрасистолия в клинической практике не является редкой патологией сердечного ритма. Она может наблюдаться как при выраженной патологии сердца (коронарная болезнь с инфарктом или без него), так и при относительно не тяжелых заболеваниях миокарда. Например, при миокардиодистрофии в понимании, предложенном Г.Ф. Лангом и развитым в настоящее время у нас в стране [25, 40, 41, 66]. АЖЭ может также носить стойкий характер у пациентов с так называемым «клинически здоровым» сердцем. Этот вид экстрасистолии может приводить к выраженным нарушениям гемодинамики и тяжкими субъективным ощущениям, но может и не нарушать гемодинамику в значительной степени, оставаясь незамеченной частью пациентов.

Основываясь на мнении Bigger (1987) АЖЭ при интактном сердце является не опасным для жизни нарушением ритма. Но, учитывая плохую субъективную переносимость ее пациентами, необходимо искать пути лечения данного вида экстрасистолии.

Алгоритмированные желудочковые экстрасистолии могут быть изолированным нарушением ритма или осложняться другими аритмиями и нарушением проводимости.

Лечение таких экстрасистолий на сегодняшний день представляет значительные трудности, несмотря на широкий арсенал противоаритмических средств, и является важной проблемой в практической кардиологии.

До настоящего времени мало работ, где бы с современных позиций рассматривались вопросы о механизмах, лежащих в основе возникновения и функционирования АЖЭ у пациентов с

"клинически здоровым" сердцем. Нет исследований, посвященных выяснению роли синусового узла и проводящей системы сердца при этих экстрасистолиях. Кроме того, отсутствует единый методический подход к обследованию и выбору индивидуально эффективного антиаритмического препарата в зависимости от конкретных механизмов АЖЭ у каждого больного. Это побудило нас провести исследование, главной задачей которого явилось изучение ряда механизмов, лежащих в основе АЖЭ, и дать обоснование объема обследования у пациентов молодого и среднего возраста с "клинически здоровым" сердцем, правомерности клинического использования методики острых внутривенных проб с антиаритмическими препаратами и проведения той или иной пероральной терапии.

Использование комплекса современных функциональных методов исследования пейсмекерной и проводящей системы сердца, детального анализа структуры сердечного ритма при АЖЭ по длительной, непрерывной записи обычной электрокардиограммы и предлагаемой нами методике острых медикаментозных проб позволило нам выявить ряд неизвестных ранее закономерностей.

Исследование структуры сердечного ритма при АЖЭ показало, что временные параметры кардиоцикла при различных видах аллоритмий имеют достаточно характерные особенности и некоторые общие черты. Так, при стойких формах АЖЭ ДЭСИ достоверно продолжительнее, чем при нестойких. ПЭСИ также продолжительнее при стойких формах АЖЭ. Оба интервала при диссоциированной форме АЖЭ занимают промежуточное место между стойкими би-, и тригеминиями и достоверно продолжительнее этих показателей при нестойких формах. При стойких формах АЖЭ выражена большая продолжительность синусового сердечного

цикла. Таким образом, наблюдается прямая коррелятивная зависимость между длительностью Т, ДЭСИ и ПЭСИ.

Учитывая, что при стойких и более частых АЖЭ наблюдается большая продолжительность всех трех временных интервалов, логично полагать, что одним из условий, определяющих наличие, стойкость и частоту АЖЭ является частота синусового ритма, более того, именно его неадекватное урежение. Подтверждением этого служит выявленный нами факт последовательного нарастания длительности Т перед возникновением аллоритмированной экстрасистолы, т.е. в большинстве случаев соблюдается правило Лангендорфа. Еще одним фактом, подтверждающим значение брадикардии и возникновении АЖЭ, является то, что урежение синусового ритма путем блокады β - адренорецепторов внутривенным введением обзидана более чем в половине случаев приводило к усугублению и учащению АЖЭ во всей группе пациентов в целом. В то же время внутривенно вводимый атропин у 9 из 10 пациентов купировал экстрасистолию, учащая сердечный ритм. Косвенно подтверждает этот факт и большой процент выявляемости патологии желудочно-кишечного тракта у больных с АЖЭ (в 82,9%). Хотя показано, что стимуляция блуждающего нерва может привести не только к урежению ЧСС, но и к повышению ее. Так, в опытах на лягушках с раздуванием кишечника в зависимости от участия большего или меньшего числа афферентных волокон возникают тормозные или возбуждающие влияния на сердце (бради- или тахикардия), то же показано и в опытах с различной степенью раздражения центров блуждающего нерва (БН) лягушек. Таким образом, за БН признается двухсторонняя рефлекторно-регуляторная регуляция функций сердца.

В работах Покровского В.М. и Шейх-Заде Ю.Р. [236,237,238,239] было показано, что стимуляция БН в определенную фазу кардиоцикла приводит к повышению ЧСС, т.к. возникает эффект синхронизации сердечного и вагусного ритмов в пределах некоторого диапазона частот, и при повышении частоты стимуляции БН возникает или парадоксальный эффект повышения ЧСС или управляемая синусовая аритмия. Таким образом, возникающий хронотропный эффект зависит от того в какой фазе сердечного цикла наносится раздражение, а также от концентрации ацетилхолина.

Из анализа структуры сердечного ритма еще не следует, что основой данной аритмии является патология синусового узла, но очевидно, что депрессия его функции или нарушение адекватной регуляции играет вполне определенную роль при АЖЭ. Исходя из этого, АЖЭ у части больных можно рассматривать как проявление нарушения регуляции ритмической деятельности сердца, т.е. болезнь адаптации.

Именно явная связь состояния синусового ритма с наличием, стойкостью и частотой АЖЭ побудила нас у 257 пациентов с данным нарушением ритма провести исследование основных электрофизиологических показателей сердца, основное внимание уделяя показателям функционирования синусового узла или, корректнее выражаясь, синоаурикулярной зоны и системы проведения. Естественно, относительно состояния этих систем мы анализировали и временные параметры структуры сердечного ритма у больного с АЖЭ.

Для выполнения поставленной задачи в качестве тестирующей методики у 51 пациента использовалась эндокардиальная предсердная стимуляция, а в качестве регистрирующей – эндо-

кардиальная запись потенциалов различных участков сердца. Результаты, полученные с помощью этой методики, показали, что даже в среднем по всей группе частота синусового ритма не превышала 66 в одну минуту, несмотря на то, что оценка ее проводилась уже после установки эндокардиальных электродов и в небезразличной для больного обстановке ангиографической операционной. Определение ВВФСУ и КВВФСУ показало, что у 53% пациентов эти величины превышали общепринятую для электрофизиологии норму. Величина СА времени даже в среднем по всей группе была увеличена, а у пациентов с патологическим КВВФСУ значительно превышала нормативные величины. Исследование возможности предельного укорочения системы АВ узел – общий пучок Гиса показало, что даже в среднем по группе характеристики системы или предельны, или ниже принятой нормы [101]. Среднее значение точки Венкебаха в этой группе составило 129 предсердных стимулов в минуту. В то же время, показатели проведения между паранодальными участками предсердий и общим стволом Гиса были нормальны ($AN = 102$ мс), также нормальны были интервалы проведения от пучка Гиса до сократительного миокарда ($AV = 45$ мс). Таким образом, без тестовых воздействий в исследуемой группе не наблюдалось явного нарушения проводимости как в сторону замедления, так и ускорения ее, но при нагрузке системы проведения учащающейся предсердной стимуляцией, обнаружилась ее функциональная несостоятельность, т.е. скрытое нарушение проведения в сторону неадекватного замедления проведения. У этих же пациентов тест с предсердной стимуляцией показал, что АЖЭ ритмозависима и точка экстрасистолии соответствует точке Венкебаха.

Основной интерес представили результаты сравнительного анализа всех исследованных параметров в группе со «слабым» синусовым узлом и нормальным. Анализ показал, что в «слабой» группе исходный синусовый ритм реже, ДЭСИ и ПЭСИ продолжительнее, компенсаторная пауза на 400 мс короче полной, в то время как в «сильной» группе приближается к классической и короче ее только на 100 мс. Интервал PQ как и интервал AN и NV убедительных различий в группах не имели. Продолжительность периода QT, нормированная на частоту, также не различалась. Учащающая предсердная стимуляция выявила колоссальную разницу в общем ВВФСУ, средняя величина которого в «слабой» группе достигала почти двух секунд против 0,8 с в «сильной». Даже среднее КВВФСУ в «слабой» группе составило секунду против 0,19 с в «сильной» при норме 0,53 с. Подчеркнем, что и СА время в «слабой» группе значительно превысило норму и равнялось 0,17 с, а в «сильной» – 0,1 с. В «слабой» группе атриовентрикулярная блокада второй степени при предсердной стимуляции наступала значительно раньше нормы (118 стимулов в минуту), в то время как в «сильной» ее появление было в нормальном частотном диапазоне. Послеэкстрасистолическая депрессия АВ проведения также значительно чаще наблюдалась в «слабой» группе. Таким образом, можно констатировать факт, что более чем у половины исследованных с АЖЭ не только наблюдаются классические признаки слабости синусового узла и синоаурикулярной зоны, но и присутствует их сочетание со скрытым нарушением в системе проведения импульса.

Полученные факты свидетельствуют о том, что по крайней мере у половины обследованных пациентов с АЖЭ есть не просто

несостоятельность синусового узла, а болезнь проводящей системы сердца.

Методика учащающей эндокардиальной предсердной стимуляции выявила крайне важную закономерность: сочетание АЖЭ с другими разнообразными нарушениями ритма, которые регистрировались у 84% больных. Важно, что у 56% из них регистрировалось сочетание нескольких видов (от 2 до 5) аритмий. Крайне настораживает тот факт, что у 57% больных имеющих сочетание нескольких аритмий, одной из них являлась желудочковая тахикардия, спонтанно трансформировавшаяся у одного пациента в фибрилляцию желудочков. У 9 пациентов с желудочковой тахикардией непосредственно пароксизму предшествовал не экстрастимул, а инициированная парная бигеминия.

Позволим себе выделить, что в 63% случаев сердечные аритмии инициировались у пациентов с дисфункцией проводящей системы сердца, при этом комбинированные аритмии в «слабой» группе возникали у 85,7%, а в «сильной», соответственно, только у 14,3% больных. Сходные результаты были получены и у пациентов с АЖЭ при проведении черезпищеводной электрокардиостимуляции и холтеровском мониторинге.

Полученные результаты позволяют считать, что у большей части больных основой для АЖЭ является общая болезнь проводящей системы сердца и, возможно, сами по себе АЖЭ в данном случае являются лишь одним из проявлений этой патологии.

Исходя из диалектического единства всех электрофизиологических явлений в сердце человека, подчиненных общей адаптационной регуляции его ритмической деятельности, представляется закономерным и сочетание АЖЭ с разнообразными аритмиями, особенно в случаях несостоятельности пейсмекерной

и проводящей системы сердца. Полученные результаты едва ли оставляют место для дискуссии о целесообразности лечения АЖЭ, а наоборот диктуют необходимость поиска методологии такового. Методология должна основываться на нахождении ведущего закона функционирования и индивидуальном подборе эффективных препаратов.

В результате дальнейших исследований была отработана методика острых внутривенных медикаментозных проб, основные принципы которой формулируются следующим образом: тестируемый антиаритмик вводится одномоментно, струйно, внутривенно в одни часы пациенту, не принимающего никакого специфического антиаритмического лечения. Исключая неотложную ситуацию, должна соблюдаться следующая строгая последовательность введения препаратов. Первым тестируется атропин, вторым – обзидан, последним кордарон. Между обзиданом и кордароном может быть неопределенно длинный ряд антиаритмиков, чаще всего в зависимости от наличия их в конкретной клинической ситуации, мы проводили пробу с солями магния. Исключая неотложные показания, в сутки может тестироваться не более одного антиаритмика. Для исследуемых нами антиаритмиков целесообразны следующие дозы в расчете на кг массы тела: атропин 0,02 мг, обзидан 0,2 мг, ритмилен 2 мг, кордарон 5 мг; магний 2,5 г. Минимальная длительность регистрации ЭКГ во время пробы должна составлять 500 – 1000 кардиоциклов до введения препарата, весь период введения препарата, 500 – 1000 циклов после окончания введения. В дальнейшем минимум на протяжении часа регистрация 50 – 100 кардиоциклов каждые 15 минут.

Основные результаты использования острых медикаментозных проб с антиаритмиками показали, что при всех видах алло-

ритмий наиболее эффективным препаратом в 97,9% случаев, купирующим АЖЭ, является ритмилен. Высокая эффективность атропина (86,4%) подтверждает ритмозависимость большинства АЖЭ.

Пробы с обзиданом и кордароном показали достаточно невысокую их эффективность (11,4% и 16,4%). Главной выявленной особенностью для обзидана и кордарона явилась их способность (у первого в 58,6%, у второго в 17,9%) усугублялась АЖЭ. Эффекты изученных антиаритмиков имеют свои особенности в зависимости от вида аллоритмии, но тем не менее описанная закономерность их воздействия сохраняется при всех видах.

Для атропина и ритмилена характерным оказался эффект атриовентрикулярного разобщения, особенно ярко выраженный у пациентов с неадекватным учащением синусового ритма в ответ на атропин, т.е. там, где по атропиновому тесту можно заподозрить слабость синусового узла. Результаты ОМП показали особенности «поведения» исследуемых антиаритмиков.

Особого внимания заслуживает описанная ранее трехфазность действия кордарона часто с прямо противоположным воздействием на АЖЭ в первых и третьей фазах действия. В этих же фазах кордарон противоположно воздействует на частоту синусового ритма. Усугубляющий эффект кордарона на АЖЭ, как правило, проявляется в третьей фазе. Сопоставление положительных эффектов атропина с усугубляющим действием обзидана и кордарона еще раз подтверждает ритмозависимость АЖЭ и без специальных трудоемких тестовых методик позволяет ориентировочно судить о наличии заболевания проводящей системы сердца у этих больных. Это в клинических условиях крайне важно уже потому, что еще до детализации степени поражения синусового узла и проводящей системы, по крайней мере, предотвратит на-

значение неэффективных и крайне опасных препаратов у этой категории больных. Таким образом, объективизируется и реально ставится во главу угла основной принцип внутренней медицины «ne nocere».

ОМП с солями магния оказались эффективными почти у 3/4 пациентов с АЖЭ. Этот факт поставил ряд следующих задач нашего исследования.

Детальный анализ основных временных параметров сердечного цикла (Т, ДЭСИ, ПЭСИ, КП, PQ, PQ в первом послезекстра-систолическом сокращении) во время ОМП помогает детализировать механизм аритмии и более подробно показывает эффекты антиаритмика индивидуально у каждого больного.

Итак, предложенная нами методика ОМП при АЖЭ имеет ряд преимуществ: безопасна для больного, общедоступна и применима в стационарах и поликлинических условиях, позволяет достаточно корректно интерпретировать результаты, дает возможность в течении нескольких дней найти действенный препарат или ряд средств, исключает из дальнейшего применения заведомо неэффективные, а главное опасные для дальнейшего, особенно амбулаторного, применения препараты. Результаты, полученные при ОМП, не противоречат, а скорее подтверждают данными внутрисердечных исследований.

Высокая эффективность ОМП с атропином, а так же выявление признаков несостоятельности функции пейсмекерной и проводящей системы сердца более чем у половины пациентов, при проведении внутрисердечного ЭФИ, поставили перед нами новые задачи: истинная ли слабость СУ и ПСС у пациентов с АЖЭ и какие причины привели к этому? Исходя из этих задач, а так же пытаясь объяснить высокую эффективность солей магния

при ОМП, мы в плане обследования пациентов с АЖЭ ввели исследование крови на содержание магния в плазме, а так же исследование желудочно-кишечного тракта с помощью фиброгастро-дуоденоскопии.

В результате дополнительного обследования мы выявили, что у 82,9% пациентов с АЖЭ выявляется патология гастродуоденальной зоны, и у 83,9% пациентов с АЖЭ выявляется значимая гипомагниемия.

Кроме этого, учитывая цели и задачи нашей работы, мы пациентам с АЖЭ и патологией гастродуоденальной зоны провели исследование пейсмекерной и проводящей системы сердца с помощью метода чрезпищеводной электрокардиостимуляции в условиях естественного фона вегетативной регуляции сердца и в условиях медикаментозной денервации его.

Полученные результаты показали, что в 83,9% случаев проводящая и пейсмекерная системы сердца испытывают выраженное депрессорное воздействие парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и лишь у 8% обследованных выявлены общепринятые критерии синдрома слабости синусового узла.

Именно этим можно объяснить столь высокую эффективность ОМП с атропином и солями магния.

Для рекомендаций ОМП, как метода выбора антиаритмической терапии, нам важно было знать насколько эффективны эти препараты при пероральном их приеме.

В исследование были включены ритмилен и соли магния, как наиболее эффективные препараты при внутривенном их введении. Кордарон был не только малоэффективен, но и оказал проаритмический эффект у пациентов с АЖЭ во всей группе в целом, кроме того, фармакокинетика препарата не позволяет

добиться быстрой его отмены. Поэтому мы исключили его из дополнительного исследования.

Обзидан, хоть и был малозэффективен при внутривенной пробе, но мы решили оценить его пероральный эффект у пациентов без признаков депрессии пейсмекерной и проводящей системы сердца.

Наблюдение за больными, принимающими ритмилен и обзидан в таблетках в течении 6 месяцев под контролем суточного холтеровского мониторирования ЭКГ, показало высокую их эффективность, при правильном подборе группы пациентов с АЖЭ. Кроме этого нами был показан эффект развития толерантности к ритмилену при курсовом его применении более 2-3 месяцев, а так же то, что недельный перерыв в его приеме позволяет полностью восстановить высокую антиаритмическую эффективность.

Высокая выявляемость патологии гастродуоденальной зоны (82,9%) и гипомагниемии (85,3%) у пациентов с АЖЭ объясняет наш интерес к проведению и оценке эффективности противоязвенного лечения и коррекции гипомагниемии. Контроль за этими группами пациентов в течении полугода показал высокую эффективность такой терапии, а их сочетание позволяет добиться полного антиаритмического эффекта у 73,5% больных с АЖЭ и патологией гастродуоденальной зоны.

При проведении суточного холтеровского мониторирования пациентам с АЖЭ и "клинически здоровым" сердцем были зарегистрированы и другие нарушения сердечного ритма и проводимости. Причем частота сопутствующих нарушений ритма при холтеровском мониторировании была полностью сопоставима с выявляемостью таковых при электрофизиологическом исследовании сердца, как в чрезпищеводном, так и в инвазивном - внутри-

сердечном его вариантах. Это еще раз доказывает полную сопоставимость столь различных по затратам и сложностям методик.

Длительное наблюдение различных групп пациентов с АЖЭ позволяет рекомендовать включение в план обследования пациентов молодого и среднего возраста, без грубой органической патологии сердца, обязательного определения содержания магния в сыворотке крови, а также проведения ФГС.

Результаты работы показывают значимость поисков причины возникновения АЖЭ. А выявление частых сопутствующих нарушений ритма, а также, как правило, тяжкие субъективные ощущения у пациентов с данными нарушениями ритма, даже при отсутствии данных за поражение сердца, доказывают необходимость проведения адекватной терапии, а часто и назначения антиаритмических препаратов I и II классов.

В Ы В О Д Ы

1. Аллоритмированные желудочковые экстрасистолы в большинстве случаев ритмозависимы. Стойкость и частота аллоритмированных экстрасистол прямо пропорциональна длительности синусового цикла, доэкстрасистолического и послеекстрасистолического интервалов.
2. Более чем у 90% пациентов с АЖЭ имеется патология синусового узла и проводящей системы сердца. У пациентов с АЖЭ и патологией гастродуоденальной зоны по результатам электрофизиологического исследования сердца в 83,9% диагностируется вагусная депрессия пейсмекерной системы сердца и лишь у 8% обследованных диагностирована органическая слабость синусового узла и синоатриальной зоны.
3. У пациентов с АЖЭ и клинически интактным сердцем более чем в 80% выявлена различная патология гастродуоденальной зоны. На основании полученных данных можно полагать, что именно она играет значительную роль в ирритации вагуса, а вследствие этого в развитии депрессии СУ и проводящей системы сердца и может являться единственной причиной или одной из существенных причин, приводящих к возникновению различных аритмий. Из этого следует, что без соответствующего патогенетического лечения заболеваний указанного отдела желудочно-кишечного тракта трудно добиться нормализации вегетативной регуляции функции СУ и проводящей системы сердца, а значит и ликвидировать причину АЖЭ.
4. Сравнительный анализ теста предсердной стимуляции в чрезпищеводном и внутрисердечном вариантах, а также результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру показал, что

в большинстве случаев АЖЭ сочетаются с другими мономорфными и полиморфными нарушениями сердечного ритма.

5. У пациентов с АЖЭ и патологией гастродуоденальной зоны в 83,9% выявляется значимая гипомагниемия, при коррекции которой достигается высокий антиаритмический эффект.
6. Среди изучавшихся медикаментозных средств наибольшим антиаритмическим эффектом у пациентов с АЖЭ без органического поражения миокарда является ритмилен, но при длительном пероральном приеме препарата развивается толерантность.
7. Обзидан и кордарон обладают низкой эффективностью при АЖЭ у пациентов с редким базовым ритмом, вплоть до усугубления аллоритмии. У пациентов с АЖЭ, возникшей на фоне учащенного синусового ритма, то есть без признаков дисфункции СУ и ПСС, показан антиаритмический эффект обзидана.
8. Предложена и обоснована методика обследования пациентов с АЖЭ на фоне клинически интактного сердца, включающая ЧПЭ-ФИС, ФГС, и определение магния в сыворотке крови, острые медикаментозные пробы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для диагностики нарушений вегетативной регуляции сердечной деятельности и определения функционального состояния пейсмерной и проводящей системы сердца, а так же для выявления дисритмий у пациентов с АЖЭ показано проведение чрезпищеводного электрофизиологического исследования сердца и мониторингования ЭКГ по Холтеру.

1. Для выявления гастродуоденальной патологии, как одной из ведущих причин синдрома дисфункции синусового узла у пациентов с АЖЭ, показано проведение ФГС.

2. У пациентов с АЖЭ необходимо определение уровня магния в сыворотке крови, так как гипомагниемия является одной из причин возникновения и функционирования данного вида нарушений сердечного ритма.
3. В целях улучшения эффективности лечения больным с АЖЭ целесообразно проводить внутривенные острые медикаментозные пробы с антиаритмиками для подбора индивидуально эффективного препарата.
4. На основе большого информационного массива фактических данных, полученных в работе, предлагается следующий алгоритм использования различных вариантов терапии:
 - А) При хорошей субъективной переносимости АЖЭ пациенты в регулярной антиаритмической терапии не нуждаются. Данной группе пациентов наряду с лечением патологии гастродуоденальной зоны показана терапия препаратами магния (до полной коррекции гипомагниемии).
 - Б) При плохой субъективной переносимости АЖЭ целесообразно включение в комплексную терапию антиаритмиков:
 - при брадиказисных АЖЭ препаратом выбора является ритмилен (дизопирамид) в суточной дозе 600 – 800 мг. Следует помнить о возможности ускользающего эффекта через 2 – 3 месяца регулярного приема препарата. В случае его наступления рекомендуется двухнедельный перерыв в приеме препарата;
 - при АЖЭ на фоне исходной синусовой тахикардии показано назначение β - адреноблокаторов, необладающих внутренней симпатомиметической активностью (обзидан в дозе 80 – 120 мг в сутки).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алекперов И.И., Соколов С.Ф., Попов А.Ю., Беленков Ю.Н. Значение анализа частотной зависимости желудочковой экстрасистолии для предсказания эффекта бета-адреноблокаторов. // Тез. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. Томск.- 1997.- С.3-4.
2. Аникин А.Ю., Швалев В.Н. Адренергические нервные сплетения сердца при экспериментальной фибрилляции желудочков // Кардиология.- 1985.- № 9.- С. 120-122.
3. Антюфьев В.Ф., Изаков В.Я., Проценко Ю.П. Ритмоинотропные явления в сердце человека // Физиология человека.- 1983.- Т.9.- № 5.- С.740-747.
4. Антюфьев В.Ф., Архипов М.В., Бычкова М.А. Применение ритмилена при нарушениях сердечного ритма // Клинич. Медицина.- 1985.- № 10.- С.84-88.
5. Антюфьев В.Ф., Подгорбунский А.Г., Архипов М.В., Копытов И.И. // Свердловский мед. Ин-т: Годичная науч. Сессия.- Тезисы докладов.- Свердловск, 1990.- С.54.
6. Аншелевич Ю.В., Орлова В.П., Браун В.Б. и др. Лечение кордароном экстрасистолической аритмии // Терапевт. Арх.- 1983.- № 9.- С.88-90.
7. Аншелевич Ю.В., Калвелис А.Д., Орлова В.П. и др. Внутривенное введение кордарона в неотложной терапии желудочковой экстрасистолии у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология.- 1983.- № 11 - С.107-108.
8. Арсеньева Л.И. О парадоксальном действии атропина на сердце // Воен.-мед. журн. -1974.-№ 5.-С.69-70.

9. Аршавская Э.И., Еникеева С.И. К анализу брадикардической фазы действия атропина на сердце собак // Бюл. Эксперим. Биологии и медицины.- 1967.- № 6.- С.68-71.
10. Асеева Л.Г. К механизму парасистолии // Кардиология.- 1981.- № 10.- С.46-51.
11. Бабский Е.Б., Ульянинский Л.С. Подавление автоматии водителей ритма сердца высокой частотой возбуждения // Вестн. АМН СССР.- 1968.- № 2.- С.23-31.
12. Бабский Е.Б., Ульянинский Л.С. Новые данные о регулирующей сердечную деятельность функции синоатриального узла // Физиол. журн. СССР.- 1970.- № 12.- С.1772- 1780.
13. Баевский Р.М., Мотилянская Р.Е. Ритм сердца у спортсменов // Физкультура и спорт.- 1986.- 143 с.
14. Базарный В.В., Горинова Л.Н., Власова Н.И. О содержании магния в сыворотке крови в норме и патологии. //Тез. Докладов юбилейной научно-практической конференции ОКБ № 1 г. Екатеринбурга, 1998г.- С.152-153.
15. Барановский А.Л., Бредикис Ю.Ю., Римша Э.Д. и др. Медико-техническая характеристика программируемого электрокардиостимулятора // Диагностическая и лечебная электростимуляция сердца.- Каунас, 1983.- С.43-50
16. Бокерия Л.А. Современное состояние проблемы лечения тахикардии и новые направления // Тез. Докл. IV Всесоюз. Съезда кардиологов.- М., 1986.- С.9-10.
17. Боткин С.П. Клинические лекции.- М., 1950.- Т.2.- С.491-494.
18. Бредикис Ю.Ю., Думчус А.С. Эндокардиальная электростимуляция сердца.- Вильнюс: Мослас, 1979.- 163 с.

19. Бредикс Ю.Ю. Основные современные направления электростимуляции // Диагностическая и лечебная электростимуляция сердца.- Каунас, 1983.-С.3-7.
20. Бредикс Ю.Ю., Дрогайцев А.Д., Нечаев Д.Д. и др. Программная и физиологическая электростимуляция сердца // Диагностическая и лечебная электростимуляция сердца.- Каунас, 1983.-С.59-71.
21. Бредикс Ю.Ю., Римша Э.Д., Киркутис А.А., Нявяраускас Ю.В. // Кардиология.- 1987.- № 4.- С. 12-16.
22. Брискин В.Р., Сторожук Б.Г. Феномен возникновения сверхранных экстрасистол (клинико-экспериментальные исследования) // Кардиология.- 1981.- № 10.- С. 102-103.
23. Букаускас Ф.Ф. Основные представления о механизмах сердечных аритмий // Диагностическая и лечебная электростимуляция сердца.- Каунас, 1983.- С.19-36.
24. Бураковский В.И. Современное состояние проблемы диагностики и хирургического лечения тахиаритмий // Тез. Докл. 1 Всесоюз. симпозиума.- М.,1985.- С. 3-5.
25. Бутченко Л.А., Кушаковский М.С., Журавлев Н.Б. Дистрофия миокарда у спортсменов.-// М. Медицина, 1980.-223 с.
26. Вайкулите Р., Стирбис П. Проводимость АВ узла при синдроме слабости синусового узла // Материалы XXVI межвузовской науч. конф. Каунасского мед. ин-та.- Вильнюс, 1978.- С.49-50.
27. Верткин А.Л., Городецкий В.В. Применение магния в кардиологии.// Кардиология.- 1997.- № 11.- с.96-99.
28. Виноградов В.В., Панфилов Б.К., // Хирургия.- 1997.- № 7.- С.71-76.

29. Галкин В.А., Розинов Ю.И., Калашникова Е.И., Фефелова И.Н. // Тер. Арх.- 1978.- № 3.- С.111-113.
30. Гасилин В.С., Романов А.И., Быков И.И. и др. Дифференциальная терапия и профилактика аритмий при инфаркте миокарда // Кардиология.- 1977.- № 4.- с.5-11.
31. Гасилин В.С., Сметнев А.С., Успехи в изучении нарушений ритма сердца, проводимом с помощью внутрисердечного электрофизиологического исследования // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР.- 1982.- № 2.-С.3-7.
32. Голиков С.Н., Фишзон-Рысс Ю.И. Холинолитические и адrenoблокирующие средства в клинике внутренних болезней.- М.:Медицина, 1978 - 318с.
33. Голицын С.П., Соколов С.Ф. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца: выбор антиаритмической терапии и контроль ее эффективности // Кардиология.- 1983.- № 11.- С.5-8.
34. Гоффман Б., Крейнфильд П. Электрофизиология сердца.- М.: Изд-во ИЛ, 1962.- 390 с.
35. Григоров С.С., Маколкин В.И., Вахляев В.Д. и др. Тактика кардиостимуляции при синдроме слабости синусового узла // Кардиология.- 1979.- № 7.- С.10-14
36. Григоров С.С., Дрогайцев А.Д., Вотчал Ф.Б. и др. Электрическая стимуляция сердца при синдроме слабости синусового узла // Кардиология.- 1980.- № 10.- С.31-35.
37. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П. Эрозивные состояния гастродуоденальной области // Русский мед.журнал 1998г.- № 3.- с.149-153.

38. Гросу А.А., Малахов В.И., Сметнев А.С. Электрофизиологическое действие дизопирамида // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН. СССР.- 1982.- № 2.- С.51-55.
39. Гросу А.А. Дизопирамид-фосфат: электрофизиологические механизмы антиаритмического действия, применение в клинической практике // Кардиология.- 1985.- № 5.- С.114-118.
40. Дембо А.Г., Земцовский Э.В. Исследование и оценка нарушенный ритма сердца у молодых здоровых людей // Кардиология.- 1981.- № 10.- С.51-55.
41. Дембо А.Г. По поводу статьи Ю.И. Данько, Ю.И. Кузнецова, В.Г. Логинова «Влияние положительных эмоций на амплитуду зубца Т ЭКГ спортсменов с дистрофией миокарда вследствие хронического физического перенапряжения» // Кардиология.- 1986.- № 2.- С. 111-112.
42. Доценко Я.Н. О влиянии атропина на частоту сердечных сокращений // Клинич. Медицина.- 1958.- № 3.- С.81-84.
43. Дощицин В.Л., Головина Т.Н., Осипова Т.Н. Профилактика и лечение аритмий сердца ритмоданом (дизопирамидом) // Кардиология.- 1973.- № 3.- С.97-101.
44. Дощицин В.Л., Грудицин Г.В., Гендлин Г.Е. Синдром слабости синусового узла // Кардиология.- 1976.- № 3.- С.56-63.
45. Дощицин В.Л. Алгоритмы (классификация и дифференциальная диагностика) // Кардиология.-1978.- № 10.- С.38-43.
46. Дощицин В.Л. Блокады сердца.- М.: Медицина, 1979.- 199с.
47. Дощицин В.Л., Сигал Е.С., Седов В.В. Удлинение интервала Q-T ЭКГ. Классификация, клиническое значение // Кардиология.-1981.- № 10.- С.22-28.

48. Дощин В.Л., Захаров В.Н. «Угрожающие» аритмии. Вопросы распознавания и терапии // Кардиология.- 1983.-№ 5.- С.5-8.
49. Дубинский А.А., Лебедев С.В. Клиническое применение β - блокаторов // Клинич. Медицина.- 1970.-№ 1.-С.1-12.
50. Жданова Н.С. Лякишев А.А. Блокаторы адренергических рецепторов // Терапевт. арх.-1969.- № 3.-С.10-21.
51. Забела П.В. Два варианта противоаритмического действия атропина у больных с экстрасистолией.// Кардиология - 1979.- № 7.- С.71-75 .
52. Замотаев И.П., Лозинский А.Г., Сандомирский Б.Л., Венидиктова М.Г. Сравнительная характеристика ряда противоаритмических средств, применяемых в клинике // Кардиология.-1978.- № 10.- С.30-33.
53. Иванова Л.А., Мазур Н.А., Павлова Т.С. и др. Сравнительное изучение эффективности нескольких антиаритмических препаратов у больных с частой экстрасистолией // Кардиология.-1986.- № 8.- С. 37-40.
54. Исаков И.И., Кушаковский М.С., Журавлева Н.В. Клиническая электрокардиография (нарушение сердечного ритма и проводимости) .-Л.: Медицина,-1984.- 272 с.
55. Кайк Ю.Л. Определение положения эндокардиального электрода в полости правого желудочка по конфигурации артериального желудочкового комплекса ЭКГ // Бюл. Всесоюз. Кардиол. Науч. Центра АМН СССР.- 1982.-№ 2.- С.93-96.
56. Капанадзе С.Т., Трешкур Т.В. Опыт применения Магнерона при желудочковых аритмиях. III международный славянский конгресс по электростимуляции и электрофизиологии сердца, Санкт-Петербург, 1998, № 179.

57. Ковалева Л.И., Палеев Н.Р., Виноградова Т.С. и др. Лечение парасистолии и вопросы диагностики парасистолии сцепленного типа //Терапевт.арх.-1980.-№ 5.- С.118-121.
58. Коневских Э.М. // Вопросы клинической гастроэнтерологии.- Свердловск, 1970.- С.191-197.
59. Косицкий Г.И., Михайлов С.Д., Семушкина П.М., Горожанье С.Л. К механизму развития ишемических нарушений сердечного ритма // Тез. докл. IV Всесоюз. съезда кардиологов.- М., 1986.-С.26.
60. Крайнев Б.Н., Марченко Р.К. // Сборник науч. Трудов Иванов. Мед. Ин-та.- 1960.- вып.23.- С.398-400.
61. Кринский В.И. Математическая биофизика клетки.-М., 1978.- 201 с.
62. Кузнецов К.К. Опыт клинического применения кордарона при различных аритмиях // Материалы конф.молодых ученых: Минздрав СССР, 4-е главное управление.- М., 1976.- С.17-18.
63. Курбанов Р.Д., Мазур Н.А., Сравнительная эффективность этмозина, мекситила, хинидина и обзидана у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца // Кардиология.- 1981.-№ 10.-С.59-64.
64. Курбанов Р.Д., Мазур Н.А., Пиотровский В.К., Фармакодинамика и некоторые параметры фармакокинетики этмозина у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца // Бюл.всесоюз.кардиол.науч.центра АМН СССР.- 1982.-№ 2.- С. 55-58.
65. Кушаковский М.С., Узилевская Р.А. Опыт клинического применения ритмилена // Кардиология.- 1985.- № 5.- С.29-35.
66. Ланг Г.Ф. Болезни системы кровообращения.- М.: Медгиз.- 1958.-495с.

67. Лапина Т.Л. Рекомендации по лечению инфекций *Helicobacter pylori* //Русский мед. Журнал № 7.- 1998 год.- с.419-425.
68. Лаун Б. Желудочковые экстрасистолы в выявлении и тактике ведения больных с риском внезапной смерти // Внезапная смерть.-М.: Медгиз, 1980.- 383с.
69. Лаун Б. Внезапная сердечная смерть - проблема современной кардиологии. Сообщение II. Распознавание электрической нестабильности миокарда. Высшая нервная деятельность и фибрилляция желудочков // Кардиология.- 1980.-№ 8.-С.52-58.
70. Лаун Б., Верье Р.Л. Влияние парасимпатической нервной системы на стабильность электрической активности желудочков сердца // Внезапная смерть.- М: Медгиз, 1982.- С.211-226.
71. Лауцавичус А., Брайтхардт Г., Уждавинис Г. и др. Диагностическое значение поздних потенциалов желудочков сердца // Кардиология.-1986.-№ 4.-С.9-14.
72. Леви М.Н., Мартин П.Ю. //Физиология и патофизиология сердца / Под ред. Н. Сперелакиса.- М., 1988.- Т.2.- С.64-90.
73. Мазур Н.А. Общие принципы выбора антиаритмического препарата и тактика лечения больных с нарушениями ритма сердца // Клинич. Медицина.- 1982.-№ 5.- С.68-72.
74. Мазур Н.А. Современное состояние и задачи клиникофармакологического изучения антиаритмических и антиангинальных препаратов // Кардиология.- 1982.-№ 5.-С.42-47.
75. Мазур Н.А., Курбанов Р.Д. Ухудшение течения желудочковых аритмий, вызванное антиаритмическими препаратами // Терапевт. Арх.-1984.-№ 9.-С.67-70.

76. Маколкин В.И., Сыркин А.Л., Вахляев В.Д. и др. Состояние проводящей системы сердца при синдроме слабости синусового узла (По данным регистрации -потенциалов пучка Гиса и теста предсердной стимуляции) // Кардиология.-1979.-№ 7.-С.14-19.
77. Мелихов С.А., Лирман А.В., Филиппов Э.А. О так называемом «парадоксальном» действии атропина на сердце // Кардиология.-1983.-№ 2.-С.118-119.
78. Метелица В.И. Лекарственные средства в современной кардиологии // науч Бюл.всесоюз.кардиол.центра АМН СССР.-1980.-№ 1.-С.99-116.
79. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца, Челябинск, 1998, 161с.
80. Недоступ А.В. Клиническое значение постэкстрасистолической депрессии синусового ритма // Терапевт.арх.-1974.-№ 3.-С.19-25.
81. Недоступ А.В., Сыркин А.Л., Маевская И.В. О клиническом значении синдрома слабости синусового узла // Терапевт.арх.-1977.-№ 4.-С.20-26.
82. Недоступ А.В. Трудности антиаритмической терапии // терапевт.арх.-1979.-№ 8.-С.126-134.
83. Недоступ А.В., Виноградова Т.М., Сулимов В.А., Богданова Э.А. К вопросу об определении времени восстановления функции синусового узла // Терапевт.арх.-1984.-№ 9.-С.70-74.
84. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии.-М.:Медицина, 1983.-526с.
85. Остапюк Ф.Е. Аритмии сердца при слабости синусового узла.-М.:Медицина. Минздрав СССР ЦИУ, 1976.-56с.

86. Осадчий О.Е., Покровский В.М. Динамика вагусного влияния на ритм сердца и атриовентрикулярного проведения при залповом раздражении блуждающего нерва в эксперименте // Кардиология.-1997.- № 6.- С.38-44.
87. Палеев Н.Р., Каевицер И.М., Кулбанов Л.А. Определение индивидуальных изменений реактивности сердечно-сосудистой системы при назначении адренергических блокаторов // Кардиология.-1977.-№ 11.-С.103-108.
88. Палеев Н.Р., Кельман И.М., Ковалева Л.И. и др. Лечение парасистолии кордароном // Кардиология.-1980.-№ 4.-С.19-23.
89. Палеев Н.Р., Ковалева Л.И., Никифорова Т.Б. Парасистолия: решенные и нерешенные вопросы // Кардиология.-1981.-№ 10.-С.10-17.
90. Палеев Н.Р., Ковалева Л.И., Никифорова Т.Б. К механизму возникновения желудочковой бигеминии // Кардиология.-1986.-№ 8.-С.40-45.
91. Панченко В.М., Злочевский П.М., Летов В.А., Кожеванкова Н.В. К клинике синдрома слабости синусового узла // Кардиология.-1980.-№ 10.-С.61-64.
92. Панфилов Б.К. Билиарно-кардиальный синдром - холециститное сердце.- М., 1986.
93. Рачиба Г.И. О влиянии атропина на электрокардиограмму // Клинич.медицина.-1962.-№ 9.-С.75-81.
94. Рейнгардене Д.И. Применение амиодарона для лечения и профилактики нарушений сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца // Теория и практика нарушений ритма при ишемической болезни сердца.- Каунас,1983.- 184с.

95. Розенштраух Л.В., Холопов А.В. Роль блуждающих нервов в возникновении и прекращении предсердных тахиаритмий // Кардиология.-1975.- № 1.-С.38-48.
96. Рученюс Ю., Степоненене Р., Жвиронайте В. Изменение функции синоатриального узла при ишемической болезни сердца // Кардиология.- № 8.-С.108-114.
97. Сигал А.М. Ритмы сердечной деятельности и их нарушения.- М.: Медгиз, 1958.- 367 с.
98. Смирнов В.М. Торможение деятельности сердца звездчатым ганглием // Кардиология.- 1985.- № 8.- С.69-72.
99. Сметнев А.С., Гросу А.А., Шевченко Н.М. Синкопальные состояния в кардиологии.- Кишинев, 1989.
100. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. // Кардиология.- 1988.- № 2.- С.5-10.
101. Соколов С.Ф., Голицин С.П., Петровский П.Ф., Мясников О.А. Показатели функционального состояния проводящей системы сердца у больных с нормальным предсердно-желудочковым проведением // Бюл.Всесоюз.кардиол.науч.центра АМН СССР.- 1982.- № 2.- С.7-17.
102. Сулимов В.А., Богатырев И.В., Павлов В.В. и др. Скрытый синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта как электрофизиологическая и морфологическая основа наджелудочковых тахикардий // Кардиология.- 1986.- № 4.- С.26-34.
103. Сумароков А.Б. Сравнение антиаритмической активности новокаинамида и обзидана у больных с желудочковой экстрасистолией // Кардиология.- 1983.- № 11.- С.56-59.

104. Сухорукова Е.С., Соловьев В.В. Фармакологические пробы в диагностике ишемической болезни сердца // Кардиология.- 1985.- № 8.- С.106-110.
105. Томов Л., Томов И. Нарушения ритма сердца. Медицина и физкультура.- София, 1976.- 430с.
106. Ульянинский Л.С., Степанян Е.П., Агапова Э.И. и др. Сердечные аритмии гипоталамического происхождения // Кардиология.- 1978.- № 4.- С.94-99.
107. Федоров Б.М. Влияние нервной системы на аритмии сердца.- М.: Медицина, 1963.- 102с.
108. Фогельсон Л.И. Поражение синусового узла и его значение в возникновении различных нарушений ритма сердца // Кардиология.- 1976.- № 3.- С.63-67.
109. Фролов А.И. Диагностическое значение частой стимуляции предсердий на фоне медикаментозной денервации при синдроме слабости синусового узла // Бюл.всесоюз.кардиол.науч.центра АМН СССР.- 1982.- № 2.- С. 83-85.
110. Чазов Е.И., Боголюбов В.М. Нарушения ритма сердца.- М.: Медицина, 1972.- 245 с.
111. Чоговадзе А.В., Бутченко Л.А. Спортивная медицина.- М.: Медицина, 1984.- 384с.
112. Шептулин А.А. Базисная лекарственная терапия язвенной болезни //Русский мед. Журнал 1998г.- № 7.- с.412-417.
113. Шмидт Р., Тевса Г. Физиология человека //Пер. с англ.- М.: Мир, 1986.- Т.3.- 287с.
114. Шульман В.А. Функциональные тесты в диагностике синдрома слабости синусового узла // Кардиология.- 1984.- № 12.- С.109-113.

115. Шульман В.А., Костюк Ф.Ф., Кусаев В.В. и др. Диагностическая значимость атропинового теста при синдроме слабости синусового узла // Терапевт. Арх. - 1985.-№ 9.- С 74-77.
116. Швацабая И.К. Опыт экспериментального воспроизведения поражений сердца путем воздействия на нервную систему // Кардиология.- 1961.- № 3.- С.18-29.
117. Шульцев Г.П., Дибичева Г.В. // Кардиология.- 1981.- № 4.- С.98-100.
118. Яковлев В.А., Дулин П.А. // Тер. Арх.- 1988.- № 2.- С.152-155.
119. Янушкевичус З.И., Жемайтите Д.И., Забела П.В. Ритмография как метод оценки влияния вегетативной нервной системы на сердце у больных с желудочковой экстрасистолией // Ритм сердца в норме и патологии.- Вильнюс, 1970.- С.499-510.
120. Янушкевичус З.И., Жемайтите Д.И., Забела П.В., Лудицкене А. Изменение характеристик синусового ритма при пероральном лечении экстрасистолии обзиданом и изоптином // Материалы 24-й науч. Конференции Каунасского мед. Ин-та.- Каунас, 1976.- С.324-326.
121. Янушкевичус З.И. Изменение хронотропной функции сердца при внутривенном введении обзидана и изоптина // Материалы 24-й науч. Конференции Каунасского мед. Ин-та.- Каунас, 1976.- С.321-322.
122. Янушкевичус З.И., Жемайтите Д.И., Забела П.В. Батмотропное и хронотропное действие обзидана, изоптина и новокаинамида у больных с экстрасистолией при их внутривенном и пероральном введении // Проблемы ишемической болезни сердца.- Вильнюс, 1976.- С.113-121.

123. Янушкевичус З.И., Забела П.В., Жемайтите Д.И., Некоторые аспекты индивидуализации лекарственной терапии больных с экстрасистолией // Кардиология.- 1977.- № 4.- С.16-22.
124. Янушкевичус З.И., Забела П.В. Ритмографическое исследование частотной зависимости экстрасистолии у больных хронической ишемической болезнью сердца // Кардиология.- 1981.- № 10.- С.43-46.
125. Янушкевичус З.И., Забела П.В., Каволюние А.М. О спонтанных колебаниях характеристик желудочковой экстрасистолии // Кардиология.- 1984.- № 5.- С.32-33.
126. Alboni P., Codeca L., Padovan G. Et al. Variazioni circadiane della frequenza sinusale in soggetti con nodo del seno normale e patologico // G. Ital. Cardiol/- 1981/- Vol. 11.- N 9/- P. 1211-1218.
127. Allsop T.F., Pauli J.V. Magnesium concentrations in the ventricular and lumbar cerebrospinal fluid of hypomagnesaemic. // Res. Vet. Sci. 1985 Jan. 38:1 61-4.
128. Alpert M.A. Arrhythmicus associated with sinus node dysfunction. Pathogenesis? Recognition, and management // JAMA. - 1983, oct. 28.- vol. 250.- N 16.- P.2160-2166.
129. Antolini R. Real-time-beat-to-beat measurement of conduction intervals during cardiac electrophysiological studies // Clin.Phys.Physiol. Meas.- 1984, Aug.- Vol.-5.- N 3.- P. 171-183.
130. Belic N. Current concepts in S.S.S. Anatomy, physiology, and pharmacological causes // Arch. Intern. Med.- 1985, Mar.- Vol. 145.- N 3.- P. 521-523.

131. Besse P. Rapport d'expertise. Juin, 1975. Bhandari A.K., Scheinman M. The long QT syndrome // Mod. Conc. Cardio-vasc. Dis.- 1985.- Vol. 54.- N 9.- P. 45-49.
132. Bohm A., Zamolyi K., Kekes E. Et al. The exercise atropine test and atrial stimulation diagnostic value in sick sinus syndrome follow-up study // IX WC of cardiol.- 1982, Moscow.- Vol. II. P.49.
133. Bondeix G., Bresson P., Rey B. Interactions medicamenteuses le propranolol // RCV med. Clermond-Ferrand.- 1974.- N 14.- P. 265-272.
134. Bracchetti D., Naccanella F. Antiarrhythmic therapy of ventricular ectopic beats in apparently healthy subjects// IX W.C. of Cardiology.- M., 1982.- P.47.
135. Breithardt I., Seipel Z., Meyer T. Et al. Prognostic significance of repetitive ventricular response during programmed ventricular stimulation // Amer. J. Cardiol.- 1982.- Vol.49.- N 4.-P. 693-696.
136. Ceremuzynski L., Van Hao N. Ventricular arrhythmias late after myocardial infarction are related to hypomagnesemia and magnesium loss: preliminary trial of corrective therapy. // Clin. Cardiol. 1993.- Jun. 16:6 493-6.
137. Charlier R., Dalaunois G., Bauthier J. Et al. Recherches dans la serie des benzofurannes. ul. Proprieties anti-arythmiques de l'amiodarone // Cardiologie.- 1969.- Vol. 54. -P. 83-90.
138. Check W.A., Ventricular arrhythmicus may not be primary cause of sudden death // JAMA.- 1981.- Vol.246.- N 6.- P. 581-589.

139. Chiariello M. Prajmelium bitartrate in ventricular arrhythmia's. Comparison with disopiramide // IX W.C. of Card.- M., 1982.- vol. II.- P.61.
140. Chung E.K. Parasystole // Progr. Cardiovasc. Dis.- 1968.- Vol.12.- P.64-81.
141. Cizmarova C. Clinical experience with amiodaron by children // IX W.C. of card.- M., 1982.- Vol. VII.- P.65.
142. Cohen A., Lechat P. Delay of ECG and arrhythmia changes under 1,2 g of amiodaron per day // IX W.C. of Card.- M., 1982.- Vol. II.- P.67.
143. Coumel Ph., Bouvrain I. Etude clinique des effetc pharmacodynamiques et anti-arrythmiques de l'amiodarone // Le Journal des Agreges.- 1974.- Vol.6. N 2.- P.69-81.
144. Cranefield P.F. Action potentials, after potentials and arrhythmia's // Circular Res.- 1977.- Vol.41.- N 4.- P. 415-423.
145. David D., Montgermond P. Syncapes et exploration electrophysiologique endocavitaire // Coeur.- 1985.-Vol. 16.- N 2.- P.219-225.
146. Desai G.M., Scheihman M.M., Cardiovascular collapse associated with disopiramide therapy // Chest.- 1981.- Vol.- 79 N 5.- P. 543-551.
147. De Scalzi M., De Leonardes V., Calzolazi F. Et al. Heart rate and premature beats: a chronobiologic study // G. Ital. Cardiol.- 1984.- Vol. 14.- N 7.- P. 465-470.
148. Diehm C. Nebenwirkungen und Kontraindicationen der Betablokertherapie // Therapiewoche.-1983.- Bd. 33.- N 4.- S. 1857-1866.

149. Doherty J.V., Pembroke-Rogers D., Grogan E. Et al. Electrophysiologic evaluation and follow-up characteristics of patients with recurrent unexplained syncope and presyncope // Amer. J. Cardiol.- 1985.- vol.55.- N 6.- P. 703-708.
150. Ducloux G., Faivre G., Perrin G., Raynaud R. Utilization du disopiramide par voie veineuse Dan's 126 observations de troubles du rhythm cardiaque // Ann. Cardiol. Angeiol.- 1978. -Vol. 27.-N 4.- P. 297-302.
151. Duvernoy W.F. Congenital QT prolongation syndrome associated with cardiac arrhythmia and sudden death // IX W.C. of Card.- M., 1982.- P.407.
152. Ector H., Verlinden M., Vauden E. Et al. Bradicardia, ventricular pauses syncope and sports // Lancet.- 1984.- Vol.2- N 8403.- P. 591-594.
153. Fauchier J.P., Brochier M., Raynaud R. Etude clinique des effects anti-arythmiques ventriculaires de l'amiodarone (orale et injectable) // Annales de Cardiology et d'angeologie.- 1973, Oct.- P. 427-435.
154. Fauchier J.P., Cosnay P., Desveaux B. Troubles du rythme ventriculare du sujet sain sans cardiopathie apparente // Inform. Cardiol.- 1984.- Vol.8.-N 8.- P. 747-770.
155. Flaker G.C., Alpert M.A., Webel R.R. et al. Amiodarone and sustained ventricular arrhythmia's; statistical evidence of drug effectiveness // Amer. Heart J.- 1985.- Vol. 110.- N 2.- P. 371-376.
156. Furanello T. Ventricular arrhythmias and sudden death in athletes // Amer. N.- Y acad. Sci.- 1984.- Vol. 427.- P. 253-279.

157. Galife J., Mori G. A biologic model of parasistole // Amer. J. Cardiol.- 1979.- Vol. 43.- P. 761-772.
158. Gorcia-Perzer M. Влияние парасимпатических путей на ранние постинфарктные аритмии // Cor et vasa.- 1980.- N 3.- P. 180-187.
159. Gilmour R.F., Zipes D.P. Basic electrophysiologic mechanisms for se development of arrhythmias // Medical Clinics of North America.- 1984.- Vol.68.- N 4.- P. 795-818.
160. Gomes J.A., Kang P.S., Khan R. Et al. Repetitive ventricular response. Its incidence, inducibility, reproducibility, mechanism and significance // Brit. Heart J.- 1981.- Vol.46.- N 2.- P. 159-167.
161. Gomes J.A. New Application of direct sinus node recording in man: assessment of sinus node recovery time // Circulation.- 1984.- Vol. 70.- N 4.- P. 663-671.
162. Gomes J.A. Sinus node dysfunction: New concepts and evaluation of patients with suspected sick sinus syndrome // Mt. Sinai J. Med.- 1985.- Vol. 52.- N 8.- P.610-617.
163. Harris L., McKenna W., Rowland E. Et al. Side effects and possible contraindications of amiodarone use // Amer. Heart J.- 1983.- Vol.106.- N 4.- P.916-923.
164. Harrisson D.S. Beta adrenergic blockade, pharmacology and clinical use // Amer. J. Cardiol.- 1972.- Vol. 29.- N 4.- P. 432-438.
165. Hartel G. Дизопирамид: механизмы действия и клиническое применение // Кардиология.- 1985.- № 11.- С.113-116.
166. Heger G., Prystowsky E., Zipes D. New drugs for treatment of ventricular arrhythmias // Heart a. Lung.- 1981.- vol. 10.- N 3.- P. 475-483.

167. Hilgard G., Ezzi M., Denes P. Significance of ventricular pauses of three seconds or more detected on twenty-four-hour Holter recordings // Amer. J. Cardiol.- 1985.- Vol. 55.- N 8.- P. 1005-1008.
168. Homboh V.R., Zanker D., Bchunbeck H. Recording of sinus node potentials in man // Z. Cardiol.- 1978.- Vol. 67.- P. 155-162.
169. Hori V., Okamoto R., Hatani N. Et al. Studies on the preventive method of lowered ventricular fibrillation threshold during experimental acute myocardial infarction. A comparison between disopyramide phosphate and lidocaine // Jap. Heart J.- 1981.- N 22.- N 5.- P. 801-813.
170. Jordan G., Yamaguchi G., Mandel W. Studies on the mechanism of sinus node dysfunction in the sick sinus syndrome // Circulation.- 1978.- Vol. 57.- P. 217-229.
171. Kerr Ch. R., Strauss H.C., Aiama N. Effect of basic pacing cycle length of sinus node refractoriness in the rabbit // Amer. J. Cardiol.- 1985.- Vol. 56.- N 1.- P. 162-167.
172. Kinoshita S. Mechanisms ventricular arrhythmias: A theoretical model derived from the concepts of "electrotonic interaction" and "longitudinal dissociation" // Amer. J. Cardiol.- 1983.- Vol. 52.- N 10.- P. 1350-1354.
173. Kupers J., Shiang H. Electrophysiologic effects of β -adrenergic blockade with practolol in canine acute myocardial ischemia // J. Pharmacolog. Exper. Terap.- 1978.- Vol. 207.- N 3.- P. 982-976.

174. Leclercq J.F. Methodes invasives versus methodes noninvasives pour choisir un antiarythmique //Coeur.- 1984.- Vol. 15.-N 3.- P. 413-424.
175. Lellouche D. Etude clinique de amiodarone dans les troubles du rythme de l'adulte.// Le Jurnal des Agreges.- 1975.- N 8.-P.304-312.
176. Levi M.N., Mori L., Kerin N. Two variants of cancelled triggering // Am. Heart J.- 1977.- Vol.93.-P.183-188.
177. Lown B. Внезапная сердечная смерть - проблема современной кардиологии. Сообщение 1. Современное состояние вопроса и перспективы профилактики // Кардиология.- 1980.- № 7.- С.35-44.
178. Luck J.C., Minor S.T., Mann D.E. Effect of bradycardia on dispersion of ventricular refractoriness // Amer.J. Cardiol.- 1985.- Vol.55.- N 8.- P.1009-1014.
179. Mackenzie J. Болезни сердца /С.Петербург. 1911.- 424с.
180. Mason D., Amsterdam E., Massumi R. Et al. Cardiac arrhythmias, New York, 1973.- 531p.
181. Mcpherson C.A., Rosenfeld L.F., Batsford W.P. Day-today reproducibility of responses to right ventricular programmed electrical stimulation: Implications for serial drug testing // Amer. J. Cardiol.- 1985.- Vol. 55.- N 6.- P. 689-695.
182. Molfese G., Gribaldo R., Romini G. Le aritmie come frequenti cause di sincope: studio mediante l'elettrocardiografia dinamica secondo Holter // Minerva cardioangiol.- 1985.- Vol.33 - N 4.- P. 197 - 202.
183. Moller M. QT interval in relation to ventrueel ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in postmyocardial in-

- faction patients // Acta med. Scand.- 1981.- Vol. 210.- N 2.- P. 73-77.
184. Montaque T.J., McPherson D., McKenzie B. Et al. Frequent ventricular ectopic activity without underlying cardiac disease: analysis of 45 subjects // Amer. J. Cardiol.- 1983.- Vol. 52.- N 8.- P.980-984.
185. Morgera T., Salvi A., Alberti E. Et al. Morphological findings in apparently idiopathic ventricular tachycardia. An echocardiographic haemodynamic and histologic study // Europ. Heart J.- 1985.- Vol.6.- N 4.- P.323-334.
186. Musial W. Нарушение сердечной проводимости при заболеваниях синусового узла. Соотношение между электрофизиологическими и клиническими данными // Cor et vasa.- 1977.- N 3.- P. 180-190.
187. Naccarella F., Bracchetti D., Palmierei M. Et al. Comparison of propafenone and disopyramide for treatment of chronic ventricular arrhythmias placebo controlled, double-blind, randomized crossover study // Amer. Heart J.- 1981.- Vol. 109.- N 4.- P. 833-840.
188. Naccarelli G., Prystowsky E., Tackman W. Et al. Repetitive ventricular response prevalence and prognostic significance // Brit. Heart J.- 1981.- Vol. 46.- N 2.- P.152-158.
189. Nager F. Diagnose und therapie bradycarder Rhythmusstörungen // Pharmacotherapie.- 1981.- Vol.-4.- N 1.- P. 21-32.
190. Narula O.S., Shatha N., Vasquer M. Et al. A new method for measurement of sinoatrial conduction time // Circulation.- 1978.- Vol. 58.- N 4.- P. 706-714.

191. Niemnski K.E., Kay R.H., Rubin D.A. Current concepts and management of the sick sinus syndrome // Heart Lung. - 1984.- Vol. 13, Jan-Dec. -P. 675-680.
192. Pistolese M., Boccadamo R., Altamura G. Et al. Meccanismi fisiopatologici della fibrillazione ventricolare indotta dall'atropina // J. Ital. Cardiol.- 1981.- Vol. 11.- N 3.- P.388-393.
193. Rasmussen R., Muhre E., Gunnes P. Et al. Multilevel disease of the conduction system // Europ. Heart J.- 1983.- Vol. 4.- N 2.- P. 73-78.
194. Rasmussen R. Induction of ventricular tachyarrhythmias - rationality gained or ethics lost ? // Acta med. Scand.- 1983.- Vol. 214.- N 3.-P. 177-179.
195. Reddy C.P., Sartini T.C. Nonclinical polymorphic ventricular tachycardia induced by programmed cardiac stimulation: incidence, mechanisms and clinical significance // Circulation.- 1980.- Vol. 62.- N 5.- P. 988-995.
196. Remme W.J., Van Hoogenhugze, Krauss X. Acute hemodynamic and antiischemic effects of intravenous amiodarone // Amer. J. Cardiol.- 1985.- Vol. 55.- N 6.- P.639-644.
197. Repolski M. Emergency situations in sinus node dysfunction // Med. Interne.- 1984, oct-Dec.- Vol. 24.- N 4.- P. 271-277.
198. Roifman C. Sinus node dysfunction in a healthy pediatric population // Isr. J. Med. Sci.- 1984.-Vol.20.- N 6.- P.497-500.
199. Rosen M.R. Cellular electrophysiologic basis of cardiac arrhythmias// Angiology.- 1977.- Vol.28.- N 5.- P.289-299.

200. Rosenbaum M.B. In selected topics in cardiac arrhythmias // Edit. B. Befeler, New-York.- 1980.- P.143-150.
201. Rosenquist M. Clinical and electrophysiologic course of sinus node disease. Five-year follow-up study // Amer. Heart. J.-1985.- Vol.169 - N 3.- P.513-522.
202. Russmussen V., Jensen G., Schnohr P. Et al. Premature ventricular beats in healthy adult subjects 20 to 79 years of age // Europ. Heart J.- 1985.- Vol.6.- N 4.- P.335-341.
203. Sahnoff N.M. Bradycardia sinus node dysfunction // Geriatrics.- 1984. Nov.- Vol.39.- N 11.- P.105-109.
204. Salazar J., Kendrick C. Ventricular parasystole in acute myocardial infarction// Brit. Heart J.- 1970.- Vol.32.- P.377-385.
205. Schamroth L., Marriott A.J. Intermittent ventricular parasystole with observations on its relationship to extrasystolic bigemini // Amer. J. Cardiol.- 1961. Vol.7.- P.799-809.
206. Scherf D., Schott A. Extrasystoles and allied arrhythmias, London, 1953.- 375 p.
207. Schoeneberger A. Die Behandlungsbedürftigen Herzrhythmusstörungen bei ambulanten Patienten // Schweiz. Med. Wschr.- 1981.- Vol. 111.- N 5.- P.1678-1684.
208. Schoeneberger A., Graboys T., Lown B. Et al. Abbreviated rapid onset exercise stress testing for the exposure of ventricular arrhythmia// J. Cardiol. Rehabil.- 1983.- Vol. 3.- N 9.- P.619-623.
209. Schwartz P. Sistema nervoso e la morte cardiaca improvvisa // G. Ital. Cardiol.- 1981. Vol. 11.- N 9.- P.1191-1197.

210. Seipel L. His bundle extrasystoles as a cause of bradycardia and tachycardia rhythm disturbances // Z. Kardiol.- 1981.- Vol.70.- N 3.- P.181-187.
211. Serratto M., Chawla K., Miller R. Exercise induced ventricular ectopics in patients with isolated congenital complete heart block and their association with inadequate chronotropy // G. Ital. Cardiol.- 1984.- Vol. 14.- N 6.- P.387-394.
212. Sethi K.K. Sinus node function after autonomic blockade in normal and in sick sinus syndrome // Int. J. Cardiol.- 1984.- Vol. 51.- P.707-719.
213. Sherman M. Rhythm of the heart.- 1971.- 381p.
214. Sheehan J.P., Seelig M.S. Interactions of magnesium and potassium in the pathogenesis of cardiovascular disease. // Magnesium 1984 3:4-6 301-14.
215. Singer D., Baumgarten C., Ten Eick R. Cellular electrophysiology of ventricular and other dysrhythmias: studies on diseased and ischemic heart // Progr. Cardiovasc. Dis.- 1981.- Vol.24. - N 2.- P.97-156.
216. Singh B.N., Hauswirth O. Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs // Amer Heart J.- 1974.- Vol. 87.- N3.- P.367-382.
217. Singh B.N., Bollet J.T. New perspectives in the pharmacologic therapy of cardiac arrhythmias // Progr. Cardiovasc. Dis.- 1980.-Vol.22.- N 4.- p.293-301.
218. Spodic D.H. Arrhythmias and sinus node dysfunction (letter) // JAMA.- 1984, May, 18.- Vol.251.- N 19.- P.2513-2514.

219. Strain J.E., Grose R.M., Factor S.M. Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease // *Circulation*.- 1983.- Vol.68.- N 6.- P.1171-1181.
220. Szatmary L., Czako E., Solti F., Szabo B. Autonomic sinus node dysfunction and its treatment // *Acta cardiol.* (Brux.).- 1984.-Vol. 39.- N 3.- P.209-220.
221. Szatmary L., Autonomic blockade and sick sinus syndrome. New concept in the interpretation of electrophysiological and Holter data // *Europ. Heart J.*- 1984.- Aug.- Vol. 5.- N 8.- P.637-648.
222. Taday A., Richard M., Victor J. Et al. Etude de amiodarone dans les troubles du rythme ventriculaires // *Archives Medicales de L'ouest*.- 1974.- Vol.6.- N 6.- P.415-434.
223. Takwar K., Edvardsson N., Varnauckas E. Paroxysmal vagally mediated AB block with recurrent syncope // *Clin. Cardiol.*- 1985.- Vol. 8.- N 6.- P.337-340.
224. Terada H., Hayashi H., Noda N., Satoh H., Katoh H., Yamazaki N. Effects of Mg²⁺ on Ca²⁺ transients of rat ventricular myocytes. // *Am. J. Physiol* 1996 Mar. 270:3, Pt, 2 H907-14.
225. Touboul P. In: Selected topics in cardiac arrhythmias // Edit. B. Befeler. New York, 1980.- P.95-105.
226. Toukin A. Electrophysiological testing of sinus node function // *PACE*.- 1984., Jul.- Vol.7.- N 4.- P.735-748.
227. Vallin A., Edhag O. Associated conduction disturbances in patients with symptomatic sinus node disease // *Acta Med.*- 1981.- N 4.- P.263-270.

228. Vazopuer Garcia R. Use of sinus recovery time and sinoatrial conduction time in the diagnosis of sick sinus syndrome // Rev. Ecp. Cardiol.- 1983.- Vol. 36.- N 2.- P.133-139`.
229. Velebit V., Podrid P., Lown B. Et al. Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs // Circulation.- 1982.- Vol.65.- p.886-894.
230. Vera Z., Mason D. Detection of sinus node dysfunction: consideration of clinical application of testing // Amer. Heart J.- 1981.- Vol.102.- N 2.- P.308-312.
231. Wakes S.A. Sick sinus syndrome // Am. Tam. Physician.- 1985.- Vol.31.- N 3.- P.117-124.
232. Watanabe J., Dreifus L. New concepts in the genesis of cardiac arrhythmias // Amer. Heart J.- 1968.- Vol.76.- P.114-135.
233. Wang R., Hampton E.M., Whang D.D. Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency // Ann Pharmacjther. 1994 Feb. 28:2 220-6
234. Zacharias F. Patient acceptability of propranolol and the occurrence of side effects // Postgrad. Med. J.- 1976.- Vol.52.- N 4.- P.87-89.
235. Swizyn S., McDonongth J., Hueter D.S // Med. Clin. N. Amer. - 1984.- Vol.68, N 4.- P 935-954
236. Покровский В.М., Шейх-Заде Ю.Р., Кручинин В.М., Чугунова А.М., Покровский М.В., Абушкевич В.Г. Функциональные возможности управления ритмом сердца при залповом раздражении блуждающих нервов. // Физиологический журнал СССР им. Сеченова.- 1982.- т.68.- № 8.- С.1112-1115.

- 237.Шейх-Заде Ю.Р. Влияние залпового раздражения блуждающего нерва на возбудимость предсердий кошек. // Физиологический журнал СССР им.Сеченова.- 1987.- т.73.- № 5.- С.672-674.
- 238.Шейх-Заде Ю.Р. Влияние одиночного раздражения блуждающего нерва на ритм сердечных сокращений у кошек. // Физиологический журнал СССР им.Сеченова.- 1981.- т.67.- № 7.- с.1027-1054.
- 239.Шейх-Заде Ю.Р., Покровский М.В. Управляемая синусовая аритмия при залповом раздражении блуждающего нерва. // Бюлл. экспер. биол. и мед.- 1985.- т.99.- № 4.- С.393-394.
- 240.Громова О.А. "Его величество "магний". // (Клинико-фармакологическая информация).- Москва - 1998 - С.72.