ПРЕДИСЛОВИЕ

Doctrina est fructus dulcis radicis amarae*

Эта книга написана практическим врачом, который вслед за Гектором Берлиозом мог бы сказать: «Я пишу не для того, чтобы вам понравиться. Я пишу потому, что я должен». Долгие годы разные люди говорили автору: «Вы должны... Вы не имеете права ...Больше некому... Вы просто обязаны написать книгу...». И то, что вчера казалось невероятным, сегодня, действительно, воплотилось в текст.

За 20 лет работы врачом функциональной диагностики крупного психиатрического стационара страны перед моими глазами прошли десятки тысяч электрокардиограмм душевнобольных. Любому врачу, волей судеб оказавшемуся на стыке различных медицинских дисциплин, куда не ступала нога науки и где «древо жизни пышно зеленеет», работать трудно и интересно. Трудно долгие годы находиться в подвешенном состоянии, с чемоданом ЭКГ, непонятных никому - ни твоим коллегам-кардиологам, ни тем более друзьям-психиатрам. Трудно переносить профессиональное одиночество, про которое А.Вознесенский когда-то сказал:

Ни славы и ни коровы, Ни тяжкой короны земной -Пошли мне, Господь, второго, Чтоб вытянул петь со мной. Прошу не любви ворованной, Не милости на денёк -Пошли мне, Господь, второго, Чтоб не был так одинок.

Трудно изучать литературу по психиатрии и нейрофизиологии, психофармакологии и токсикологии. Трудно осваивать компьютер и постигать язык научных публикаций, особенно если это не входило в твои жизненные планы. Но выхода нет, потому что «должен». И слова самой искренней благодарности мне хочется сказать сегодня в адрес людей, принявших деятельное участие в моей научной судьбе, без которых не могла быть написана эта книга: к.м.н. М.М.Медведеву, к.м.н.

^{*-} наука есть сладкий плод горького корня (лат)

Т.Д.Бутаеву, заведующему кафедрой фармакологии Санкт-Петербургского государственного университета, профессору д.м.н. Б.В.Андрееву, руководителю отделения анестезиологии и реаниматологии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л.Поленова, профессору д.м.н. А.Н.Кондратьеву, руководителю Северо-западного центра диагностики и лечения аритмий профессору д.м.н. Ю.В.Шубику.

Благодарю за поддержку и понимание родной коллектив Санкт-Петербургской психиатрической больницы №1 имени П.П.Кащенко, которой в 2009 году исполняется 100 лет, и главного врача к.м.н. О.В.Лиманкина, а также команду сайта http://www.psychoreanimatology.org и лично врачапсихиатра И.И.Антипина.

Откровенно говоря, в первую очередь книга написана для самого автора, преисполненного тем не менее решимости поделиться своими наблюдениями и размышлениями с коллегами, чего бы им это ни стоило. Поэтому книга адресована врачам функциональной диагностики, а так же врачам самых разных специальностей.

ВВЕДЕНИЕ

В 1903 г. нидерландский врач и электрофизиолог Wilhelm Einthoven (1860-1927) на основе струнного гальванометра сконструировал первый электрокардиограф, весивший 270 кг, который позволил детально, без искажений, записать ЭКГ и определить временные и амплитудные ха-

рактеристики зубцов, интервалов и сегментов. В 1906 г. W.Einthoven (см. рис. 1) впервые использовал свой метод, названный им «электрокардиографией», в диагностических целях.

Большая часть современной электрокардиографической номенклатуры была разработана W.Einthoven: мы пользуемся его обозначениями зубцов P, Q, R, S, T и U, им были предложены 3 стандартные отведения от конечностей и описана ЭКГ в норме. Совместно с G.Fahr и A.Waart W.Einthoven разработал основы векторного анализа ЭКГ: проекцию вектора электродвижущей силы сердца на оси стандартных отведений; построение электрической оси; определение угла α; правило треугольника. Кроме электрокардиографии, W.Einthoven известен изучением нейрофизиологии. Им впервые была обнаружена импульсная электроактивность в депрессорном нерве, совпадающая с систолами сердца, а также импульсная активность в нервных путях симпатической нервной системы. В 1924 году за «Открытие механизма электрокардиограммы» W.Einthoven был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине [254, 369].



Puc. 1. Фотография Willem Einthoven (1860-1927), подаренная им А.Ф.Самойлову (между 1926-1927 гг.) (цитата по Krikler DM, Hollman A. The last portrait of Willem Einthoven: newly discovered links between Sir Thomas Lewis and Alexander Samojloff // Br Heart J. 1990; 64(3): 223–226).

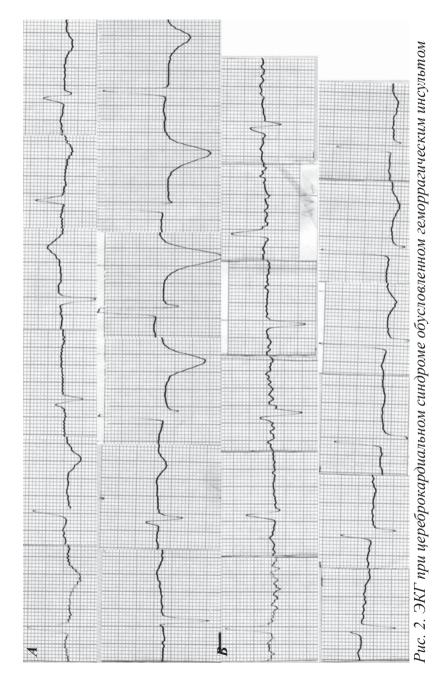
Электрокардиография давно отпраздновала своё столетие, являясь и в наши дни самым распространённым и доступным методом исследования сердца, широко использующимся во всех областях медицины и решающим сложные диагностические задачи. Трудно переоценить значение любых дополнительных методов исследования для клинициста, работающего в условиях реального психиатрического стационара. Хорошо известно, что соматическая патология у душевнобольных протекает атипично: жалобы причудливо окрашены или вовсе отсутствуют, снижение болевой чувствительности приводит к преобладанию безболевых клинических форм заболеваний, трудности вызывает и сбор анамнеза. Метод электрокардиографии оказывается чрезвычайно востребован в так называемой «большой психиатрии», как диагностическое подспорье в работе врачей-консультантов и психиатров.

ГЛАВА 1. ЦЕРЕБРОКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Совокупность определённых изменений на ЭКГ, сопутствующих поражению головного мозга, составляет понятие «цереброкардиального синдрома» (ЦКС) - так называемого «острого церебрального сердца». Для ЦКС наиболее характерны изменения конечной части желудочкового комплекса, в частности, выраженное увеличение продолжительности и амплитуды зубца Т, его уширение («безразмерный», «сумасшедший» зубец T), инверсия, увеличение зубца U, слияние зубцов T и U («T+U»). Отмечается удлинение интервалов Q-T и Q-T-U. Возможен подъём или депрессия сегмента S-T, создающие картину «псевдоинфарктной» кривой. Однако нейрогенные изменения на ЭКГ при ЦКС «слишком велики для инфаркта миокарда». Из нарушений ритма наиболее часто встречаются: синусовая брадикардия (реже тахикардия), синдром слабости синусового узла, желудочковая или предсердная экстрасистолия, мерцательная аритмия, медленный атриовентрикулярный ритм. Иногда наблюдается нарушение внутрижелудочковой проводимости в виде преходящих блокад одной из ножек пучка Гиса [17, 20, 27]. Для ЦКС характерна быстрая обратная динамика, не всегда отражающая направленность церебрального процесса [52].

Больная П., 76 лет. Госпитализирована в СПбПБ №1 по скорой психиатрической помощи (СПП) 7.03.2005 с диагнозом: Сосудистый психоз. Из данных направления известно, что в психиатрическую больницу госпитализируется впервые. Со слов соседей, длительное время злоупотребляет алкоголем. Около месяца назад больной диагностировали острое нарушение мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта, по поводу которого лечилась амбулаторно. Состояние изменилось в течение последних трёх дней, когда пациентка перестала спать по ночам, была тревожной, суетливой, оставляла открытыми краны, газ. Разговаривала без собеседника, ломала мебель в своей квартире. Соседями по коммунальной квартире была вызвана бригада СПП, и больная госпитализирована в СПбПБ №1. Психический статус: продуктивному контакту не доступна. Растеряна, озирается по сторонам, считает, что она находится дома, дезориентирована во времени. Интеллектуально-мнестически грубо снижена. На большинство вопросов отвечает «мимо». Без критики относится к своему состоянию. Психиатрический диагноз: Сосудистое заболевание головного мозга с

интеллектуально-мнестическим снижением и явлениями спутанности. Осмотрена терапевтом. Соматически: состояние средней степени тяжести. Передвигается при поддержке. Кожные покровы и слизистые оболочки чистые. Умеренный цианоз губ. На подбородке и в правой параорбитальной области гематомы. В верхне-наружном квадранте правой молочной железы пальпируется опухолевидное образование 4,5х4,0 см, безболезненное, малоподвижное, не спаянное с кожей. Выделений из соска нет. Регионарные лимфоузлы не определяются. Дыхание ровное, поверхностное, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Температура 36,6 °C. АД 150/90 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 98 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края рёберной дуги. Периферических отёков нет. Мочеиспускание регулярное. Стула не было 2 дня. Заключение: ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. НК ІІ стадии. Гипертоническая болезнь II стадии. Образование в правой молочной железе? *На ЭКГ от 9.03.2005 (рис. 2A): ритм синусовый с частотой 71 в мин.* Неполная блокада левой ножки пучка Гиса. Признаки гипертрофии левого желудочка. Выраженные диффузные (по типу субэпикардиальной ишемии) изменения миокарда. Удлинение интервала QTc до 480 мсек. В целом, ЭКГ-картина метаболических нарушений, по-видимому, центрального генеза. Ухудшение соматического состояния 16.03.2005. Осмотрена в постели неврологом. Температура 36,6 °C, ЧДД 28 в минуту. АД 115/80 мм рт. ст. Пульс 88 в минуту. Состояние тяжёлое. Активных движений не производит. На болевые раздражители не реагирует. Корнеальные рефлексы сохранены. Фотореакции зрачков вялые, без асимметрии. Глубокие рефлексы низкие, без чётких акцентов. Мышечный тонус снижен. Отмечается ригидность затылочных мыши на 1-1,5 поперечника пальцев. Симптомы Брудзинского, Кернига отрицательные с обеих сторон. Симптом Бабинского положительный с обеих сторон. Заключение: Острое нарушение мозгового кровообращения по типу геморрагического инсульта. Субарахноидальное кровоизлияние? На ЭКГ от 16.03.2005 (рис. 2В): в динамике - улучшение метаболизма миокарда. 17.03.2005 больная скончалась. По данным паталогоанатомического исследования: мягкие мозговые оболочки несколько мутноваты, борозды сглажены, извилины уплощены, артерии мозга с большим количеством бляшек, вещество мозга на разрезах влажное, полнокровное, желудоч-



тис. 2. Эта при ферегромировиченом сипер (объяснения в тексте).

ки мозга расширены, содержат большое количество тёмной жидкой, с рыхлыми сгустками крови, расположенными преимущественно в левом боковом желудочке. Гистология: периваскулярный и перицеллюлярный отёк ткани головного мозга. Склероз сосудов головного мозга. Сердие 10х10,5х3 см, 400 г, эпикард гладкий, в полостях сердца тёмная жидкая кровь, толщина мышцы левого желудочка 1,3 см, правого 0,1 см, внутренняя поверхность коронарных артерий с большим количеством плотных бляшек, суживающих просвет на 1/2, мышца сердца дрябловатая, коричневая, с мелкими линейными рубчиками. Гистология: участки атрофии и гипертрофии кардиомиоцитов, мелкоочаговый заместительный и периваскулярный кардиосклероз. Причиной смерти больной П. явилась церебро-васкулярная болезнь, сопровождавшаяся кровоизлиянием в желудочки мозга, осложнившаяся отёком головного мозга. Представленный случай интересен тем, то изменения на ЭКГ, характерные для ЦКС, предшествовали клинической манифестации геморрагического инсульта, а положительная ЭКГ-динамика не отражала тяжести и направленности церебральной патологии.

ЦКС представляет собой частный случай церебро-висцеральной патологии, свидетельствующей о неразрывной связи и взаимозависимости мозговой и системной гемодинамики [61, 62]. Сдвиги в работе гуморальных систем при поражении головного мозга способствуют изменениям адренергического аппарата и усилению перекисного окисления липидов мембран кардиомиоцитов, что приводит к уменьшению плотности и аффинности β-адренергических рецепторов кардиомиоцитов, увеличению количества катехоламинов в миокарде и в итоге к морфофункциональным нарушениям мембран клеток [306]. Таким образом, в основе развития ЦКС лежат сложные метаболические деструктивные нарушения, возникающие в миокарде вслед за церебральной патологией: центрогенное возбуждение симпатико-адреналовой системы и дисфункция автономной нервной системы, приводящие к развитию вторичных морфофункциональных изменений кардиомиоцитов по типу очаговых микронекрозов миокарда [231, 317]. Систематизация клинических и экспериментальных материалов, проведённая на основании ЭКГ-исследований, приводится в работе И.И.Исакова (1971). Автор выделил 7 электрокардиографических вариантов ЦКС: ваготонический, тахикардиальный, β-пансимпатикотонический (циркуляторный), гиперамфотонический, дистрофический, аритмический и острый мозговой (аварийный).

ЦКС вызывают следующие патологические состояния: острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический и геморрагический инсульт), черепно-мозговые травмы, энцефалиты, субарахноидальные и интракраниальные кровоизлияния, инфаркты и опухоли головного мозга, эмболии, тромбозы, аневризмы и мальформации сосудов головного мозга, нейроинфекции, интоксикации, комы различного генеза, нейрохирургические операции, эпилепсия. Клиническое значение нейрогенных изменений в сердце заключается в сходстве развивающихся при этом отклонений на ЭКГ с поражениями миокарда.

Цереброкардиальный синдром в неврологии

Изменения ЭКГ центрального генеза известны давно. В экспериментах на кошках было установлено появление после закрытой *черепномозговой травмы* (коммоции мозга) синусовой брадикардии и увеличенных, инвертированных, широких зубцов Т, державшихся от нескольких минут до 3-4 суток [13]. Воздействуя на некоторые отделы подбугорной и диэнцефальной области в экспериментах на кошках, J.M.Fuster, S.J.Weinberg (1960) получили следующие изменения на ЭКГ: отклонение ширины комплекса QRS и величины зубца Т, нарушение синусового автоматизма, атриовентрикулярную и внутрижелудочковые блокады, пароксизмальные тахикардии, экстрасистолию [27]. Раздражение области гиппокампа и задне-боковой зоны у кошек вызывает инверсию зубца Т большой амплитуды, удлинение интервала Q-Т и депрессию сегмента S-Т, а также появление идиовентрикулярного ритма, переходящего в мерцание желудочков [17].

Описаны преходящие изменения ЭКГ (снижение или инверсия зубца Т, увеличение амплитуды зубца U, удлинение интервала Q-Т) у людей со здоровой сердечно-сосудистой системой при отрицательных эмоциях, после нейрохирургических процедур (пневмоэнцефалографии, вентрикулографии и др.) [17] и после нейрохирургических операций [31, 36]. В остром периоде черепно-мозговых травм с преимущественным поражением диэнцефального отдела мозга, а также после удаления опухолей головного мозга на ЭКГ нередко регистрируются трофические нарушения миокарда с медленным (1-1,5 месяца) их регрессом [62]. Органические поражения головного мозга, черепно-мозговые травмы, протекающие с повышением внутричерепного давления, оказывают влияние на функции автоматизма, возбудимости и проводимости и служат причиной рефлекторного возникновения очагов гипоксии миокарда (так называемый, «це-

ребро-коронарный криз») [17]. G.Burch et al. (1954) обнаружили у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (исследовано 17 пациентов) изменения на ЭКГ в виде увеличения и расширения зубца Т, чаще имевшего отрицательное направление, наличия большого зубца U и удлинения интервала Q-T и Q-T-U. Позднее G.Burch et al. (1960) выдвинули предположение о патогенетической роли в таких случаях «симпатической бури», вызванной повреждением головного мозга. Очаговые микронекрозы миокарда при избыточном поступлении в организм катехоламинов описаны у пациентов после длительного приёма с терапевтической целью адреналина и у больных феохромоцитомой [61].

В работе С.П.Астраханцевой (1964) у 300 больных с острым нарушением мозгового кровообращения были обнаружены следующие изменения ЭКГ: значительное увеличение амплитуды зубца Т (30,1%), чаще положительного направления, увеличение амплитуды зубца U (31,5%), удлинение интервала Q-Т или Q-Т-U (37%). В отличие от инфарктных, описанные изменения быстро регрессировали, а комплекс QRS оставался без всяких изменений. В исследовании В.Н.Natelson (1985) ЦКС встречается в 61% случаев всех типов инсульта, в 78% - при геморрагическом инсульте, в 51% - при ишемическом инсульте. В работе В.В.Бернадского (2000) подробно изучены клинические проявления ЦКС при ишемическом инсульте. Нарушение сердечной деятельности больше выражено при локализации ишемического размягчения в стволе головного мозга, обширном полушарном очаге с вторичным стволовым синдромом, чем при небольших полушарных очагах (так называемом «малом ишемическом инсульте»), а такие признаки ЦКС, как брадикардия, синдром слабости синусового узла, синдром «тахи-бради», распространённая ишемия миокарда (вплоть до некроза по типу «инсульт-инфаркт») являются плохим прогностическим признаком, свидетельствующем о вовлечении в патологический процесс стволовых структур головного мозга с угнетением деятельности дыхательного и сосудодвигательного центров. Неврогенные депрессии сегмента S-T в острой стадии инсульта ухудшают в дальнейшем течение постинсультного периода [146], а появление существенных изменений на ЭКГ значимо ухудшает как ближайший (30 дней), так и долгосрочный (6 месяцев и дальше) прогноз ишемического инсульта, достоверно увеличивая показатели смертности [115].

При исследовании 200 больных с ишемическим инсультом Ю.С.Мартыновым с соавт. (2003) установлена симптоматология ЦКС

при ишемическом инсульте, складывающаяся из нарушений ритма, преходящих атриовентрикулярных блокад и блокад ножек пучка Гиса, а также дистрофии миокарда (вплоть до крупноочаговых острых инфарктов миокарда в случаях тяжёлого ишемического инсульта, с размерами очага не менее 50-60 см²). Выявлена зависимость ЦКС от ряда факторов: выраженности внутричерепной гипертензии, смещения срединных структур головного мозга, размеров очага, степени сдавления головного мозга.

При исследовании 160 больных с геморрагическим инсультом установлена симптоматика ЦКС и исследована взаимосвязь «мозг-сердце» в зависимости от размеров и локализации гематомы и исходного состояния сердца (Мартынов Ю.С. с соавт. 2004). Наибольшая выраженность ЦКС отмечается при массивных полушарных гематомах и связана со сдавлением ствола мозга.

В исследовании М.А.Лиса с соавт. (1999) предпринята попытка использования ЭКГ-критериев для оценки тяжести мозговой патологии. Проанализировав 684 истории болезни (в том числе 90 умерших) пациентов с черепно-мозговой травмой разной степени тяжести, субарахноидальными кровоизлияниями, субдуральными и внутримозговыми гематомами, объёмными процессами в головном мозге, геморрагическими и ишемическими инсультами, авторы отметили, что наиболее часто у данной категории больных встречаются нарушения ритма (40,3%), а также изменения конечной части желудочкового комплекса, расцененные в одних случаях как признаки ишемии (44,7%), в других (2,2%) - как проявления инфаркта миокарда. Наиболее серьёзные, комбинированные, аритмии и нарушение реполяризации, а также синдром удлинённого интервала О-Т отмечены при ишемических инфарктах ствола головного мозга с вовлечением подкорковых узлов, массивных геморрагических инсультах с прорывом в желудочки мозга, а также тяжёлых черепно-мозговых травм с кровоизлияниями под оболочки, в вещество мозга и желудочки. Определены электрокардиографические критерии оценки тяжести мозговой патологии: лёгкая степень - продолжительность 1-2 дня (ЭКГ-изменения отсутствуют или проявляются умеренной синусовой тахи- или брадикардией, единичными экстрасистолами, умеренным снижением амплитуды зубца Т или депрессией сегмента S-T); средняя степень - продолжительность до 6-7 дней (явные признаки ишемии миокарда в определённых зонах: отрицательный зубец Т, депрессия или подъём сегмента S-T более 1 мм; отмечаются кратковременные пароксизмы фибрилляции предсердий или тахикардии), тяжёлая - продолжительность 15-20 дней и более (частая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия и мерцание предсердий, фибрилляция желудочков, комбинированные нарушения ритма, признаки инфаркта миокарда).

По данным исследования, проведённого А.Ю.Клейноцкой (2007) в реабилитационном нейрососудистом отделении, ЦКС сохраняется у пациентов в течение 6 и более месяцев после инсульта, являясь причиной устойчивых аритмий и ишемий. Отмечено, что среди пациентов в возрасте до 30 лет, прошедших курс реабилитации, чаще встречались синдром слабости синусового узла и миокардиодистрофии, а у лиц более старшего возраста увеличивалась доля фибрилляций предсердий и ишемических изменений. Основными формами кардиологической патологии, которые являлись причиной ранней госпитализации постинсультных больных (спустя 3-4 суток после поступления их из острых нейрососудистых отделений стационаров), были нарушения ритма: впервые выявленная фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия и синдром слабости синусового узла. В более поздние сроки отмечалось увеличение частоты ишемий миокарда (нестабильной стенокардии и острого коронарного синдрома), по-видимому, вследствие ЦКС и нарушения вегетативной регуляции сосудистой системы на фоне перенесённого инсульта. Наиболее часто (70%) кардиологические нарушения выявлялись у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в вертебробазилярном бассейне.

G.Burch et al. (1967, 1969) в эксперименте с имитацией внутричерепного кровоизлияния при световой и электронной микроскопии находили очаговые некрозы миокарда, следующие за перераспределением адренергических нервных окончаний в пределах миокарда. Аналогичные повреждения миокарда описаны также у пациентов с острыми внутричерепными кровоизлияниями вследствие разрыва аневризм. Их развитию предшествуют определённые клинические и ЭКГ-нарушения, симулирующие иногда острый инфаркт миокарда [27, 61].

G.Beard et al. (1960) наблюдали инфарктоподобные ЭКГ у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями [27]. Нарушения реполяризации, «псевдоинфарктные», глубокие отрицательные зубцы Т, удлинение интервала Q-Т наблюдались у 75% пациентов с субарахноидальными и у 90% с интрацеребральными кровоизлияниями [183, 221]. В исследовании V.Svigely et al. (1996) обнаружены статистически достоверные признаки

гиперактивности парасимпатической нервной системы между 4-6 днями от острого начала субарахноидального кровоизлияния. Изменения ЭКГ признаны транзиторными, функциональными, наблюдались только в острую фазу и, по мнению авторов, не зависели от концентрации в плазме крови норэпинефрина (норадреналина).

ЦКС при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорождённых детей имеет свои клинические проявления в виде глухости тонов сердца, расщепления II сердечного тона, часто встречающейся бради- и тахиаритмии, изменений сегмента S-T на ЭКГ, отрицательного зубца Т в грудных отведениях, ухудшения метаболизма миокарда. Также характерны нарушение вегетативной регуляции и отсутствие воспалительных изменений крови, грубых структурных повреждений сердца и аномалий развития сердца и сосудов [1].

Изменения на ЭКГ обнаружены у 40% пациентов с опухолями головного мозга. При этом при локализации опухоли в области лимбической системы в 72%, при экстралимбической локализации - в 27% случаев [243]. Вегетативные нарушения, развивающиеся при различных повреждениях головного мозга, описаны многими исследователями. С.П. Астраханцева и М.С. Костомарова (1966) обнаружили почти у всех обследованных лиц с острой ишемией мозга увеличение содержания в плазме крови норадреналина в 2,4 раза и адреналина в 2 раза. Особенно высокие концентрации катехоламинов имели место в течение первых трёх суток заболевания с постепенным снижением к 40 дню. Авторы получили корреляцию между очень высоким содержанием в крови катехоламинов и выраженностью указанных отклонений на ЭКГ. Позднее С.П. Астраханцева (1971), обследуя 192 ишемических и 119 геморрагических инсультов, указывала на склонность к синусовой брадикардии (55,3%). Синусовая тахикардия наблюдалась в 17,5%, синусовая аритмия в 14,4%, различного рода экстрасистолии в 9,5% случаев [27]. В остром периоде инсульта достоверно чаще регистрируются пароксизмы мерцательной аритмии, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия [65, 66, 199].

Частота развития аритмий сердца у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом достигает 25-40% [295, 304], что значительно выше, чем у пациентов, не перенесших инсульт [282]. Нарушения ритма и проводимости сердца, взаимосвязанные с церебральным поражением, обнаруживаются у 70-75% больных в острой стадии заболевания. Пос-

тоянная мерцательная аритмия встречается примерно у каждого пятого больного с инфарктом мозга [277].

Нарушения сердечного ритма в условиях нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока негативно влияют на репаративные процессы в зоне церебральной ишемии. Даже умеренное транзиторное кардиогенное падение артериального давления дополнительно ухудшает кровоснабжение периинфарктной области. Частая суправентрикулярная экстрасистолия может вызвать снижение мозгового кровотока на 7%, желудочковая экстрасистолия - на 12%, а желудочковая пароксизмальная тахикардия - на 40-75%. Продолжительные суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии приводят к значительному снижению ударного объёма левого желудочка с последующим ухудшением церебральной гемодинамики [65]. Известно, что функция сердца регулируется центрами ствола головного мозга посредством симпатической и парасимпатической иннервации. Поражение определённых мозговых структур сопровождается нарушением сердечно-сосудистой автономной регуляции, проявляющимся снижением вариабельности ритма сердца [246-249].

S.Oppenheimer et al. (1992) в результате стимуляции островка (insula Reili) обнаружили, что симпатические кардиоваскулярные эффекты обусловлены правосторонней, а парасимпатические левосторонней доминантой. В экспериментах на крысах с моделированием инфаркта мозга получено подтверждение гипотезы о различии право- и левосторонних церебральных эффектов [137, 138, 198]. R.D.Lane et al. (1992) обнаружили взаимосвязь между правополушарным инсультом и суправентрикулярной аритмией, а также между левополушарным инсультом и желудочковыми нарушениями ритма. Пациенты с локализацией инфаркта мозга в правом полушарии обнаруживают более выраженное увеличение значений и вариабельности артериального давления, чем при левосторонних инфарктах. В этой группе чаще отмечаются аритмии и удлинение интервала Q-T, а также повышение концентрации в плазме крови норэпинефрина (норадреналина). Правосторонние вегетативные стимулы оказывают преимущественное влияние на синоатриальный узел, а стимуляция или подавление правой части продолговатого мозга и гипоталамуса проявляют большее влияние на эктопическую активность сердца.

Кроме того, имеет значение размер поражения головного мозга. В исследовании 88 пациентов с ишемическим инсультом А.В.Фонякин

с соавт. (2006) показали, что наджелудочковые аритмии, частые желудочковые экстрасистолии, синоаурикулярная блокада 2-й степени чаще регистрировались у больных со средними и большими полушарными очагами по сравнению с пациентами, имеющими малые инфаркты мозга, при этом цереброкардиальное влияние было более стойким при распространённом поражении головного мозга, а брадиаритмии, сопутствующие локализации ишемического очага в вертебробазилярной системе (продолговатый мозг, мост), способны за короткий период значимо ухудшить клинический прогноз.

Изменения ЭКГ встречаются также при супрабульбарной локализации процесса (интракраниальные опухоли, черепно-мозговые травмы, энцефалиты, интрацеребральные гематомы, инфаркты мозга, субарахноидальные кровоизлияния) и появление ЦКС в данных ситуациях определяется другими, механическими факторами: нарушением ликвородинамики, повышением внутричерепного давления, отёком головного мозга, сдавлением мозгового ствола, в целом, степенью внезапности и быстроты развития церебральной патологии. Несмотря на то, что ЦКС интенсивно изучается уже более 60 лет, исследования по этому вопросу проводились, в основном, в неврологических клиниках в связи с ишемическими и геморрагическими нарушениями мозгового кровообращения.

Стресс-индуцированная кардиомиопатия такотсубо

Говоря о стрессе, как одном из факторов ЦКС, необходимо упомянуть о сравнительно новой, выделенной в отдельную нозологию, нейрогенной кардиомиопатии - стресс-индуцированной кардиомиопатии (Tako-Tsubo cardiomyopathy), известной также как «транзиторное катехоламинергическое оглушение», «синдром разбитого сердца» («broken heart syndrome») [21, 318].

Термин«takotsubo» в переводе с японского означает «керамический горшок с круглым основанием и узким горлышком для ловли осьминогов в море». Впервые нейрогенная кардиомиопатия такотсубо была описана в 1990 г. японскими кардиологами H.Sato et al., как транзиторная апикальная желудочковая дисфункция, развивающаяся вследствие эмоционального стресса или физических нагрузок. Последующее десятилетие «tako-tsubo cardiomyopathy» описывалась только японскими кардиологами, преимущественно у пожилых женщин, в постменопаузальном периоде, не имеющих факторов риска ИБС (80%). Первое описание 13 пациентов с «tako-tsubo cardiomyopathy» в европейской популяции сде-

лали в 2003 г. W.J.R.Desmet et al. [150]. Пусковым фактором развития «tako-tsubo cardiomyopathy» у большинства пациентов являлся физический или эмоциональный стресс, в ряде случаев холод, пневмоторакс, пароксизм желудочковой тахикардии [318], злоупотребление алкоголем, кокаином [96]. Takotsubo cardiomyopathy также описана при менингите, кардиоэмболическом инсульте, как осложнение общей анестезии и после операций на сердце [244].

Клинически кардиомиопатия такотсубо проявляется симптомами острой загрудинной боли, имитирующей острый инфаркт миокарда. На ЭКГ регистрируются изменения, подобные острому коронарному синдрому: подъём сегмента S-T в отведениях V4-V6 (реже в V1-V3), инверсия и увеличение амплитуды зубца Т, могут определяться патологический зубец Q и удлинение интервала QT. Через непродолжительное время ЭКГ-картина возвращается к исходной, однако у некоторых пациентов отрицательные зубцы Т сохраняются в течение нескольких месяцев. В плазме крови у половины пациентов с кардиомиопатией такотсубо не наблюдается повышения уровня кардиоспецифичных ферментов (креатининфосфокиназы и тропонина Т) или их повышение не соответствует объёму повреждённого миокарда. В отличие от инфаркта миокарда в крови повышается содержание катехоламинов. Особенностью «takotsubo cardiomyopathy» является отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. При магнитно-резонансной томографии отмечается сохранная жизнеспособность миокарда [425].

Для кардиомиопатии такотсубо характерно определяемое при эхокардиографии преходящее шарообразное расширение верхушки левого желудочка («apical ballooning») с гиперкинезией базальных отделов. Дисфункция левого желудочка претерпевает обратную динамику, как правило, через 2 месяца. Отсутствие значимой обструкции коронарных артерий; несоответствие площади акинезии зоне, кровоснабжаемой одной коронарной артерией; большая разница между объёмом вовлечённого миокарда и степенью повышения ферментов, а также очень быстрая полная нормализация сократимости миокарда отличают кардиомиопатию такотсубо от «классического» острого инфаркта миокарда.

Японские авторы предлагают рассматривать данный синдром как первичное (идиопатическое) заболевание, отличное по механизму своего развития от других острых состояний, сопровождающихся развитием преходящей дисфункции левого желудочка, таких как: станнированный

миокард, субарахноидальное кровоизлияние, феохромоцитомный криз, острый миокардит, тахикардитическая кардиопатия [71]. В Японии диагноз «кардиомиопатия такотсубо» ставят примерно 1-1,5% больных с подозрением на острый инфаркт миокарда.

Выдвигаются различные гипотезы происхождения «takotsubo cardiomyopathy». В этиологии кардиомиопатии такотсубо ведущая роль отводится экстремальному или продолжительному стрессу и участию катехоламинов [91, 393], хотя треть больных не имеют предшествующих стрессорных событий. Y.J.Akashi et al. (2003) отмечали повышение уровня эпинефрина (адреналина) в плазме крови (максимальное в острую стадию) у всех четырёх пациентов с кардиомиопатией такотсубо. Хотя не у всех пациентов уровень катехоламинов обязательно будет высоким: имеет значение повышенная чувствительность и неадекватный ответ β1и β2-адренорецепторов на «катехоламиновый выброс», аналогичный при неврологической патологии и при феохромоцитоме. M.Owa et al. (2001) отмечали нарушение симпатической иннервации миокарда. Согласно гипотезе многососудистого спазма, несколько одновременных спазмов коронарных артерий могут привести к преходящему нарушению кровотока. По другой версии, микрососудистый вазоспазм и микроваскулярная дисфункция, не видимые при коронарной ангиографии, приводят к недостаточному обеспечению миокарда кислородом. R.P.Villareal et al. (2001) считают способствующими факторами гиповолемию, адренергическую стимуляцию и некоторые анатомические особенности сердца: S-образное строение межжелудочковой перегородки, малый диаметр выходного тракта левого желудочка и меньший объём левого желудочка.

Известно, что редкие болезни встречаются не часто, и, придерживаясь критериев вероятности британского математика преподобного Томаса Байеса (1702-1761), редкое необходимо рассматривать как вариант частого до тех пор, пока не будет доказано иное [226]. При постановке диагноза кардиомиопатии такотсубо необходимо исключить очень многие кардиологические заболевания (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, станнированный миокард, острый миокардит, кардиомиопатию, тахикардитическую кардиопатию) и другую патологию (субарахноидальное кровоизлияние, феохромоцитомный криз).

Цереброкардиальный синдром в психиатрии

ЦКС у душевнобольных изучен недостаточно. Цереброгенные нарушения ритма и проводимости при эпилепсии исследовали В.В.Шпрах

с соавт. (2000), М. Nei et al. (2000), С. Opherk et al. (2002), при лобной эпилепсии у детей и подростков H. Mayer et al. (2004). Изучая особенности ЭКГ у детей, страдающих эпилепсией, F. Akalin et al. (2003) не обнаружили значимых различий интервалов RR, PR, QT и QTс, а также зубцов Р и комплекса QRS. Вместе с тем наблюдался достоверно более высокий рост дисперсии интервала QT (QTd) (58,1±13,4 мсек против 35,9±9,3 мсек в контрольной группе) и корригированной QTcd (91,0±22,9 мсек против 68,6±18,0 мсек). При этом антиконвульсанты не влияли на QTd. Рост дисперсии интервала QT при эпилепсии, не связанный с приёмом антиконвульсантов, как независимый предиктор внезапной смерти, нуждается в дальнейших исследованиях.

Ј.G.Boggs et al. (1993) находят следующие изменения на ЭКГ у 58,3% пациентов с эпилептическим статусом: аритмии, нарушение реполяризации, ишемические паттерны, которые рассматривают в качестве риска дисфункции миокарда и внезапной смерти больных. Аналогичные выводы сделаны L.M.Li et al. (1995) при исследовании пациентов с лобной эпилепсией и S.Tigaran et al. (1997) при лекарственно-резистентной эпилепсии. Беспокойство, страх перед операцией, депрессия, возбуждение или гипнотическое состояние могут вызывать нарушения ритма, проводимости, изменения сегмента S-T и зубца T [17]. Высказывается предположение, что эффект эпинефрина (адреналина) приводит не к гипоксии миокарда, а к изменению направленности реполяризации желудочковых клеток в результате стимуляции симпатических нервов сердца или повышенной чувствительности β_1 -адренорецепторов миокарда [33]. Во многих публикациях сообщается о снижении вариабельности сердечного ритма у пациентов с болезнью Альцгеймера [188, 440].

Тревога, эмоциональный стресс и депрессия изменяют регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Дисбаланс автономных регуляторных систем с повышением функции симпатической нервной системы при одновременном снижении парасимпатической отмечен при паническом расстройстве, шизофрении [103], депрессии [102], алкогольной зависимости [101]. Повышение симпатического тонуса при депрессии, связанное с катехоламинами, обусловлено неадекватным ответом на стрессорные обстоятельства, что приводит к изменениям артериального давления, сердечного ритма, к снижению вариабельности сердечного ритма, причём степень снижения вариабельности ритма прямо пропорционально коррелирует с выраженностью депрессивной

симптоматики [102].

Исследования морфологических изменений при шизофрении ведутся с момента выделения её как самостоятельного заболевания. Согласно гипотезе L.Stein, C.D.Wise (1971), основным патогенетическим звеном шизофрении является дисфункция переднемозгового пучка, обеспечивающего циркуляцию импульсов в лимбико-ретикулярной системе (rewardсистема «вознаграждения») и связывающего средний, промежуточный и конечный мозг (или более конкретно, ретикулярную формацию ствола, неспецифические ядра таламуса, гипоталамо-гипофизарную систему, полосатое тело, кору поясной извилины и лобных долей (орбитофронтальную кору). Больные шизофренией имеют выраженные признаки корковой и подкорковой атрофии, при этом возрастной фактор исключается. При шизофрении отмечается уменьшение массы и объёма головного мозга, в особенности, серого вещества височных долей, аномалии развития лимбических структур (гиппокампа). Наблюдаются также укорочение сильвиевой борозды слева, расширение подпаутинных цистерн, ретропинеального и ретроселлярного пространств, третьего и боковых желудочков, особенно, левого, у некоторых пациентов отмечается прогрессирование признаков расширения желудочков головного мозга, их атрофия, снижение плотности паренхимы. Признаки больше выражены у мужчин.

Резкое уменьшение объёма серого вещества мозга наблюдается в подростковом возрасте у пациентов с шизофренией, начавшейся в детстве. Скорость уменьшения связана с преморбидной патологией и исходной тяжестью симптоматики, частично она также может быть проявлением нейропластичности мозга в ответ на болезнь [370]. Все эти структурные изменения, так называемое «быстрое старение мозга», несомненно, являются фоном органической церебральной дефицитарности при нозологически различных психозах.

Известно, что больные шизофренией имеют более высокий риск кардиогенной смерти (в 3 раза выше, чем в общей популяции). Изучение ЭКГ при психозах, при биполярных расстройствах и шизофрении (el-Mallakh R.S. et al. 1996) не выявило значимых изменений зубцов и комплексов ЭКГ. В исследовании К.І.Вär et al. (2007) (25 больных шизофренией, не получавших лекарственных препаратов) сообщается о выраженном росте дисперсии интервала QTd у пациентов, страдающих шизофренией, чётко коррелирующим с симптомами бреда и галлюци-

наций и не зависящим от уровня электролитов в плазме крови. Полученные данные свидетельствуют о высокой симпатической активности вегетативной нервной системы при шизофрении и связанной с этим повышенной кардиоваскулярной смертностью. Описаны кратковременные инфарктоподобные изменения на ЭКГ после проведения электросудорожной терапии [191]. По-видимому, к появлению отрицательных зубцов Т приводит чрезмерная симпатическая стимуляция с выбросом катехоламинов.

В повседневной практической работе мы сталкиваемся с проблемой клинической интерпретации многих ЭКГ душевнобольных, испытывая большие диагностические трудности. На рис. 3 представлена ЭКГ больной Р., 46 лет, страдающей параноидной шизофренией непрерывно-прогредиентного течения с кататоническим синдромом. При осмотре неврологом выявлен вторичный экстрапирамидный синдром. На ЭКГ регистрируется синусовая тахикардия с частотой 112 в мин, диффузные изменения миокарда гипоксического (?), дисэлектролитного (?) характера., признаки вегетативного дисбаланса, удлинение интервала QТс до 472 мсек.

Больная П., 50 лет. Найдена на улице, стационирована как неизвестная в городскую больницу №17. Дезориентирована, беспокойна, шумлива, не доступна продуктивному контакту. На ЭКГ (рис. 5A): выраженная синусовая тахикардия с частотой 120 в мин. Выраженные метаболические изменения миокарда. Клинически значимое удлинение интервала QTc=495 мсек. Переведена в СПбПБ №1 с диагнозом: органическое заболевание головного мозга с грубым интеллектуально-мнестическим снижением. Осмотрена неврологом. Диагноз: энцефалопатия смешанного генеза (токсического, дисциркуляторного, последствия острого нарушения мозгового кровообращения неизвестной давности)



Рис. 3. ЭКГ при цереброкардиальном синдроме у больной Р. с вторичным экстрапирамидным синдромом (объяснения в тексте).



Рис. 4. ЭКГ-динамика при цереброкардиальном синдроме у больной Π . с органическим заболеванием головного мозга (объяснения в тексте).

с психоорганическим синдромом, сенсорной афазией, правосторонней пирамидной недостаточностью, мозжечковой атаксией. Токсическая полинейропатия с чувствительными, вегетативными, трофическими нарушениями. Клинические и биохимические данные в пользу острого инфаркта миокарда отсутствовали. Не было выявлено патологии при эхокардиографии. Психическое состояние пациентки постепенно улучшалось. Она вспомнила свою фамилию, стала более адекватной и способной к частичному самообслуживанию. На ЭКГ через 2 недели (рис. 5В): синусовая тахикардия с частотой 106 в мин. Диффузные изменения миокарда. Интервал QTc=374 мсек (норма). На ЭКГ через 8 месяцев (рис. 5С): без патологических особенностей.

Больной Б., 42 года. Находился на лечении в СПбПБ №1 имени П.П.Кащенко с диагнозом: органическое заболевание головного мозга смешанного генеза (интоксикационного, травматического) с психическими нарушениями. Галлюцинаторно-параноидный синдром. Хронический алкоголизм II-III стадии. Алкогольный абортивный делирий. Сопутствующий диагноз: инфильтративный туберкулёз лёгких в фазе распада. ВК (+). В анамнезе несколько черепно-мозговых травм с потерей сознания. Кардиологических жалоб не предъявляет. Гемодинамика стабильная. На ЭКГ (рис. 5): ритм синусовый с частотой 70 в мин. Выраженные диффузные изменения миокарда. Удлинение интервала ОТ =492 мсек. Биохимических данных в пользу острого инфаркта миокарда нет. На эхокардиографии: левый желудочек (ЛЖ) - 47 мм, левое предсердие (ЛП) - 41 мм, межжелудочковая перегородка (МЖП) - 14 мм, Задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) - 13 мм, аорта (Ао) - 34 мм, легочная артерия (ΠA) - 26 мм, фракция укорочения (ΦY) - 40%, фракция выброса (ΦB) - 71%. Заключение: гипертрофия левого желудочка. Увеличение левого предсердия. Склеро-дегенеративные изменения в кольие митрального клапана. Дисфункция папиллярных мышц. Митрельная недостаточность (MH) I. Трикуспидальная недостаточность (TH) I. В дальнейшем за период наблюдения ЭКГ без динамики.

На наш взгляд, пациенты психиатрических стационаров имеют сложный коморбидный церебральный фон, представленный энцефалопатией самого разнообразного генеза и зачастую в самой последней стадии. Системно-атрофические заболевания (болезнь Пика, хорея Гентингтона, болезнь Паркинсона), сенильная деменция, болезнь Альцгеймера, умственная отсталость, психоорганические расстройства, хронический

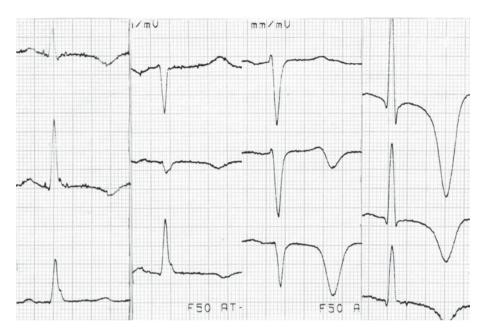


Рис. 5. Цереброкардиальный синдром у больного Б. с органическим заболеванием головного мозга (объяснения в тексте).

алкоголизм в стадии энцефалопатии Вернике-Корсакова, последствия черепно-мозговых травм, нарушений мозгового кровообращения - всё это формирует патогенетические звенья ЦКС у душевнобольных [37]. Нейрогенные изменения ЭКГ в психиатрической практике, в отличие от наблюдаемых в неврологии, как правило, не сопровождаются соматической катастрофой и характеризуются более медленным регрессом (в течение недель и месяцев) вслед за улучшением психического состояния пациентов.

Цереброкардиальный синдром в наркологии

Известно, что злоупотребление алкоголем может привести к следующим поражениям центральной нервной системы: алкогольной интоксикации, алкогольному судорожному синдрому, изолированному галлюцинозу и депрессии, алкогольному делирию, синдрому Вернике-Корсакова, центральному понтинному миелинозу, мозжечковой дегенерации. У лиц, хронически употребляющих этанол, практически во всех отделах головного мозга (во фронтальной коре большого мозга, медиальных и темпоральных долях, гиппокампе, диэнцефалоне, переднем мозге) имеются

нейропатологические изменения в виде атрофии, редукции астроцитной глии и олигодендроцитов, снижении регионального кровотока (в 67,7% случаев по данным аутопсий) [2]. Современные исследования дают основание для выделения патогенетических факторов, лежащих в основе алкогольной болезни мозга: 1) алиментарный фактор - дефицит веществ (витаминов, белков, электролитов), необходимых для нормального функционирования центральных и периферических нервных структур; 2) снижение содержания гамма-аминомасляной кислоты и аспартата в нервной ткани; 3) экситоксические эффекты глутамата; 4) изменения активности дофамина, ацетилхолина, серотонина, аденозина, норадреналина, опиоидных пептидов [54]. Прогрессирование хронической алкогольной интоксикации приводит к её финалу - энцефалопатической стадии болезни. Алкогольная энцефалопатия Вернике-Корсакова, дементность, мозжечковая дегенерация, печёночная энцефалопатия являются необратимыми процессами. Кроме того, длительное и частое употребление алкоголя провоцирует развитие цереброваскулярной патологии: ишемических и геморрагических инсультов, субарахноидальных кровоизлияний [388]. Как социопатия, хронический алкоголизм является ведущей причиной суицидальных действий, несчастных случаев и травматизма, в частности, черепно-мозговых травм. Таким образом, создаются сложные патогенетические предпосылки для развития ЦКС у больных наркологического профиля.

Больной К., 50 лет, находился на лечении в СПбПБ №1 с 9.02.2008 по 11.04.2008 с диагнозом: Органическое заболевание головного мозга (черепно-мозговая травма + токсическое) с выраженными изменениями личности, аффективной неустойчивостью. Гипоманиакальный синдром, осложнённый алкоголизмом. Из анамнеза заболевания: неоднократно черепно-мозговые травмы. Алкоголь употребляет после службы в армии, сначала эпизодически, затем (более 10 лет) запоями. Сформировалась психическая и физическая зависимость. Употреблял водку, суррогаты. Толерантность до 0,5 л водки в день. Абстинентный синдром проявлялся вегето-сосудистыми расстройствами (нарушение сна, тремор). Переносил психозы, лечился в СПбПБ №1 в декабре 2006 - январе 2007 гг. в связи с развившимся делирием. В отделении делириозная симптоматика была быстро купирована. В дальнейшем, отмечалось приподнятое настроение, держался без чувства дистанции, поведение носило зачастую нелепый характер. После выписки проживал с

матерью, периодически алкоголизировался вместе с приятелями, употреблял суррогаты, настойку боярышника, общался с подозрительными личностями, которые предлагали продать квартиру. Стал испытывать страх, слышал «голоса внутри и снаружи головы», которые ругали, комментировали его поступки. Говорил матери, что ему плохо, в связи с чем был госпитализирован в СПбПБ №1 и находился на лечении с 14.03.2007 по 19.05.2007. В отделении был медлителен, заторможен, испытывал страх, в туалете боялся провалиться в унитаз. Чувствовал, что находится под влиянием потусторонней силы. Испытывал озноб, слышал голоса внутри головы, которые говорили, что он зря приехал в больницу. Постепенно галлюцинаторная симптоматика прошла. Долгое время жаловался на плохой сон, был ипохондричен. Отмечались выраженные явления психоорганического синдрома. Психологическая экспертиза: интеллект соответствует лёгкой умственной отсталости, снижен уровень обобщения, структура личности дисгармонична. Прошёл впервые медико-социальную экспертную комиссию (МСЭК), определена 2 группа инвалидности. После выписки из больницы чувствовал себя хорошо, не работал. Ухудшение состояния около месяца. Практически ежедневно алкоголизировался, был агрессивен по отношению к матери, стоял на балконе раздетым и кричал. На приёме в психоневрологическом диспансере (ПНД) был малодоступен контакту, возбуждён, агрессивен, раздражителен, не удерживался на месте, собирался ехать к дяде в Кёнигсберг на 2 года. В дальнейшем, в отделении был подвижен, навязчив с просьбами, многословен, расторможен, дурашлив, периодически оголялся, держался без дистанции, с переоценкой. Перед баней испачкал лицо чёрной краской, прыгал по кроватям, не удерживался в палате. С начала марта состояние улучшилось, стал значительно спокойнее. Вежлив, корректен, в беседе обстоятелен. Тяготится пребыванием в больнице, просит о выписке, благодарит за лечение, обещает дома принимать лекарства, посещать диспансер, воздерживаться от употребления алкоголя. Жалоб на сердце не предъявлял. Осмотрен терапевтом: ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Кардиомиопатия токсического генеза. Гипертоническая болезнь II ст. Хронический бронхит. Варикозная болезнь нижних конечностей. На ЭКГ от 13.02.2008 (рис. 6А): ритм синусовый с частотой 76 в минуту. Признаки гипертрофии левого предсердия и левого желудочка с выраженной систолической перегрузкой. Выраженные (по типу субэпикардиальной ишемии) диффузные измене-

ния миокарда. Удлинение интервала QTc=496 мсек. Эхокардиография от 13.03.2008: $\Pi \mathcal{K} = 51$ mm, $\Pi \Pi = 44$ mm, $\Pi \mathcal{K} = 35$ mm, $\Pi \Pi = 46x52$ mm, ΦB = 78%, ФУ= 47%, МЖП= 13 мм (в базальных отделах - 16 мм), 3CЛЖ =9 мм, Ao = 27 мм, JA = 22 мм, дуга Ao = 38 мм, раскрытие AoK = 24 мм, VTR = 2,4 м/с, Gr = 23 мм pm.cm., pЛA по TR = 28 мм pm.cm. Увеличение обоих предсердий. Утолщён миокард левого желудочка (преимущественно базальная часть межжелудочковой перегородки). Мелкие очаги склероза в межжелудочковой перегородке. Локальных нарушений подвижности стенок не выявлено. Сократительная способность миокарда достаточная. Перикард без особенностей. Кальцинат в основании некоронарного полулуния аортального клапана с аортальной регургитацией *I ст. Строение клапанов обычное. По Доплеру регургитация на МК I ст.* ТН II ст. Лёгочная артерия не расширена. Заключение: Гипертрофия левого желудочка с преобладанием гипертрофии межжелудочковой перегородки. Увеличение полости левого и правого предсердий. Кальциноз фиброзного кольца аортального клапана. АоН I ст. ТН II ст. (относительная). На ЭКГ от 27.02.2008 (рис. 6В): ритм синусовый с частотой 68 в минуту. Некоторое улучшение метаболизма миокарда.

Нейровегетативные изменения реполяризации

Известно, что уже на ранних стадиях хронического алкоголизма отмечается церебральная сосудистая дисфункция, особенно в мелких артериях мозга, асимметрия кровенаполнения сосудов, снижение их эластичности, затруднение венозного оттока [70]. Посталкогольный соматовегетативный синдром встречается при всех формах хронического алкоголизма, но особенно часто в начальной стадии, и составляет значительную долю нарушений в клинической картине алкогольной интоксикации, абстинентного синдрома, тяжёлого алкогольного делирия. Вегетативно-сосудистые нарушения при хроническом алкоголизме могут принимать характер гипоталамического синдрома с вегето-сосудистыми кризами.

Наиболее ярко вегетативный дисбаланс, так называемая alcogolische Herzepilepsie (с нем. «алкогольная эпилепсия сердца») описывался врачами прошлого века [48]: «неприятные ощущения в области сердца («сосёт в подложечке», «тоска», «тянет»), тяжесть в груди, боль в грудной кости, сердцебиение, одышка, приступы тоски и страха при слабом пульсе, частое выступание пота, наклонность к головокружению, туман в голове» и наблюдался в 80% случаев «привычного пьянства».

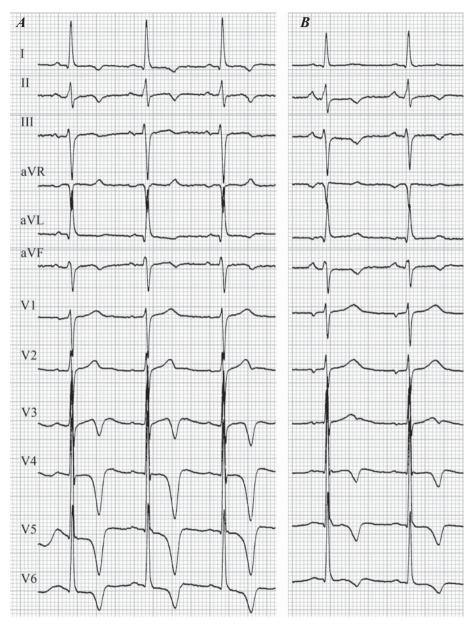


Рис. 6. ЭКГ при цереброкардиальном синдроме у больного К. с органическим заболеванием головного мозга (объяснения в тексте).

В работе Д.М.Табеевой с соавт. (1997) отмечена фазность чередований холин- и адренергических влияний при алкогольном абстинентном синдроме, что позволяет выделить 4 следующих друг за другом периода вегетативного дисбаланса: 1) период выраженной (1-5 дни) и 2) менее выраженной симпатикотонии (6-10 дни), выражающийся в повышении артериального давления, тахикардии, ощущения тяжести в голове, головной боли, выраженном гипергидрозе, треморе рук, повышении температуры тела, гипергликемии, 3) период максимального парасимпатического преобладания (11-30 дни), проявляющийся артериальной гипотонией, наклонностью к синкопальным состояниям, астенизацией, синюшностью кожных покровов, снижением температуры тела, гипогликемией, и 4) нормализация основных вегетативных показателей с частичным сохранением ваготонических тенденций (30 день и более). Изменения ЭКГ при вегетативном дисбалансе с преобладанием симпатикотонии характеризуются появлением высоких, равносторонних, «адренергических» зубцов Т в грудных отведениях V1-V6, амплитуда которых может быть

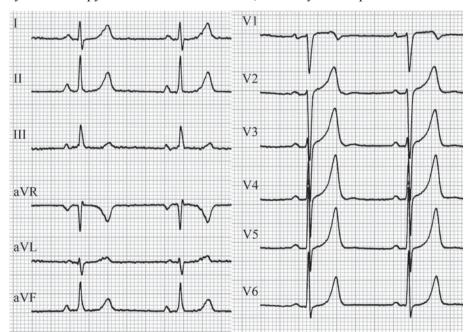


Рис. 7. Нейровегетативные изменения ЭКГ при алкогольном абстинентном синдроме (объяснения в тексте).

необычно высока. Пример ЭКГ с синусовой аритмией с частотой 75-90 в минуту и признаками вегетативного дисбаланса, зарегистрированной у больного С., 36 лет, страдающего хроническим алкоголизмом II ст, алкогольным абстинентным синдромом представлен на рис. 7. ЭКГ с синусовой брадикардией с частотой 58 в минуту и вегетативным дисбалансом больного С., 43 лет с хроническим алкоголизмом II ст и алкогольным делирием представлена на рис. 8.

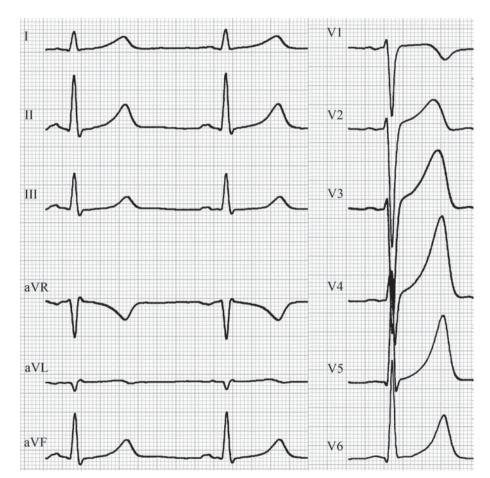


Рис. 8. Нейровегетативные изменения ЭКГ при алкогольном делирии (объяснения в тексте).

Гипотермия центрального генеза

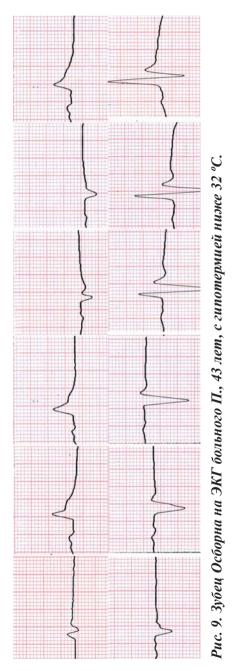
В течение долгих лет в отсутствие необходимой медицинской литературы мы испытывали трудности клинической интерпретации некоторых электрокардиограмм, сопровождающих выраженную гипотермию, впоследствии верифицированных как синдром Осборна [38].

Зубец Осборна

Зубец Осборна (Osborn wave), который также называют «зубцом J» (J wave) и «гипотермическим зубцом» (hypothermic wave), представляет собой хорошо выраженную позднюю положительную волну дельта, следующую за комплексом QRS, либо зазубренность на нисходящем колене зубца R, маленький добавочный зубец r (r'). Начальная часть сегмента S-T расположена высоко (имеется подъём точки J), что отражает нарушения реполяризации желудочков в виде «зарубки» (notched), «горба верблюда» (camel-hump sign), «крючка для шляпы» (hathook junction) [176, 277, 302, 320, 321]. Зубцы Осборна отчётливо видны в нижних (ІІ, ІІІ, aVR, aVF) и левых грудных (V(3)4-6) отведениях. Волну J можно часто обнаружить на ЭКГ собак или бабуинов. У человека, как правило, обнаруживается подъём точки Ј (например, при синдроме Бругада, синдроме ранней реполяризации желудочков), а не отличительная волна Ј. По мнению многих исследователей, выраженная волна Ј на человеческой ЭКГ является патогномоническим признаком гипотермии или гиперкальциемии. Однако описаны наблюдения зубцов Осборна и при других состояниях: поражениях головного мозга, субарахноидальных кровоизлияниях, при идиопатической фибрилляции желудочков, при стенокардии и остановке сердца, при постоперационном перикардите. На ЭКГ больного П., 43 лет, с гипотермией ниже 32° регистрируется фибрилляция предсердий с частотой 85 в минуту и зубец Осборна (рис. 9). На ЭКГ больной Г., 65 лет, с гипотермией ниже 32° представленной на рис. 10 отмечается выраженная синусовая брадикардия с частотой 31 в минуту и зубец Осборна.

Историческая справка

Изучая в экспериментах на собаках влияние гипотермии на дыхательную и сердечно-сосудистую систему, J.J.Osborn в 1953 г. описал ЭКГ-конфигурацию желудочкового комплекса с подъёмом точки J, которую сам назвал «сиггеnt of injury» («ток повреждения»). Ранее, в 1920-1922 гг., похожие изменения на ЭКГ, сопровождавшие гиперкальциемию, были описаны F.Kraus, а в 1938 г. W.Тотазгеwski у больных с гипотермией. За выдающиеся заслуги J.J.Osborn в изучении гипотермии



^oис. 10. Зубец Осборна на ЭКГ больной I

описанные им «гипотермические зубцы» в 1955 г. получили его имя. Сам J.J.Osborn главной причиной возникновения «гипотермических зубцов» считал ацидемию и при нормализации рН крови описывал обратную динамику изменений на ЭКГ. В 1959 г. D.Emslie-Smith et al. обнаружили различие в ответе на холод со стороны эпикардиальных и эндокардиальных клеток миокарда желудочков, а именно более выраженный ответ эпикардиальных клеток. В том же году Т.С. West et al. подтвердили эти различия в экспериментах на собаках. Различные исследователи под механизмом возникновения зубцов Осборна понимали аноксию, ацидоз, ток повреждения, замедленную деполяризацию желудочков, раннюю реполяризацию желудочков. В более поздних исследованиях не получено корреляции между амплитудой зубца Осборна и уровнем в плазме крови электролитов (калия, натрия, хлора, бикарбоната), креатинина, мочевины, глюкозы, этанола [404].

S.H.Litowsky, C.Antzelevich (1988) предположили, что в основе развития зубцов Осборна лежит электрофизиологическое различие эпикардиальных и эндокардиальных клеток миокарда, отличающихся продолжительностью потенциала действия (ПД). В экспериментах на собаках было продемонстрировано замедление выходящего калиевого тока Іто при блокаде 4-аминопиридином в эпикардиальных клетках и возникновение трансмурального вольтажного градиента, главных в появлении зубцов Осборна на ЭКГ. Произведя одновременную запись трансмембранного ПД в различных участках стенки желудочка (эпикардиальный, М-регион, эндокардиальный) и трансмуральной ЭКГ, G.X. Yan and C. Antzelevich (1996) получили в 17 из 20 случаев конфигурацию зубцов Осборна, форма и амплитуда которых достоверно коррелировали с изменением ПД только эпикардиальных клеток (в результате действия стимуляции, гипотермии, блокады выходящего калиевого тока Ito 4-аминопиридином). В других исследованиях (гиперкальциемия, ишемические состояния) появление зубцов Осборна также было связано с ПД эпикардиальных клеток. Была показана корреляция между выраженностью зазубрины ПД в эпикарде и волной Ј, зарегистрированной при различных влияниях, нарушающих обычный зубец Ј: гипотермия, ранняя стимуляция и блокада Ito 4-аминопиридином.

Электрические основы Ј-волны

Наличие зазубрины на ПД эпикарда и её отсутствие в эндокарде приводит к трансмуральному градиенту во время желудочковой актива-

ции, который выявляется как поздняя волна дельта после комплекса QRS (волна J или зубец Осборна). Трансмуральный градиент, возникающий при распространении Ito, является ответственным за трансмуральный градиент в верхней части 1-й фазы и зазубрины на ПД, который в свою очередь генерирует градиент вольтажа желудочковой стенки, ответственный за появление волны J или подъёма точки J на ЭКГ. В эксперименте с артериальной перфузией миокарда правого желудочка было показано, что волна J появляется вследствие трансмурального градиента, возникающего в момент зазубрины ПД и обусловленного Ito.

На протяжении долгого времени проводилась дискуссия по поводу молекулярной основы трансмурального распространения Ito. Трансмуральный градиент Ito в сердце собаки объясняется трансмуральным распространением гена KCND3 (Kv4.3), кодирующего α-субъединицу канала Ito, и трансмуральным градиентом КСhIP2, β-субъединица которого служит «компаньоном» Kv4.3. Описанный трансмуральный градиент Ito показывает, что пространственное распределение Іто у млекопитающих является регулируемым процессом. Однако о регуляции транскрипции Ito и его компонентов до сих пор известно очень мало. Недавно был открыт фактор транскрипции iroquoishomeobox (IRX5), регулирующий экспрессию KCND2. Гены IRX5 кодируют семейство факторов транскрипции, которые устанавливают идентичность различных участков сердца. Было показано, что один из членов этого семейства генов, homeodomaintranscr iptionfactor 5 (IRX5), влияет на реполяризационный градиент. IRX5 приводит к снижению генной экспрессии Кv4.2, при этом генерируется обратный по отношению к Іто градиент, который способствует координации сократительной деятельности сердечной стенки. В сердце собаки IRX5 также влияет на градиент между эндо- и эпикардом, что предполагает возможную регуляцию IRX5 экспрессии генов Kchip2 и/или KCND3.

На изолированных миоцитах эпикарда стенки левого желудочка кролика была показана бо́льшая плотность тока хлора, активированного ц-АМФ, чем тока хлора в миоцитах эндокарда. В настоящее время считается, что Ito2, который раньше объяснялся калиевым током, на самом деле является током хлора, активированного кальцием, (ICl(Ca)), который также влияет на зазубрину ПД, но пока не известно, отличается ли этот ток между тремя типами клеток желудочкового миокарда.

Трансмуральная активация внутри тонкой стенки правого желудочка является относительно быстрым процессом. Это приводит к тому, что

волна J «покрывается» комплексом QRS. И хотя зазубрина на ПД более выражена в эпикарде правого желудочка, на появление волны Ј в нормальных условиях этот желудочек влияет лишь в незначительном степени. Эти наблюдения соответствуют появлению волны Ј в тех отведениях ЭКГ, в которых суммарный электрический вектор направлен трансмурально через левый желудочек и перегородку. Вследствие этого волна Ј у собак более выражена в отведениях II, III, aVR, aVF, а также в средних и левых грудных отведениях (V3-V6). Подобная картина наблюдается и на человеческой ЭКГ. Кроме того, с помощью векторкардиограммы было показано, что волна Ј образует дополнительную петлю, возникающую на соединении петли QRS и Т. Она направлена влево и вперёд, что объясняет выраженность данного зубца в отведениях, соответствующих левому желудочку. Волна Ј, появляющаяся при гипотермии, - это результат выраженного акцентирования морфологии пика и свода ПД М-клеток и клеток эпикарда (то есть увеличение ширины и высоты зазубрины). Кроме образования более выраженной зазубрины, гипотермия приводит к замедлению проводимости, что даёт возможность раздельному появлению зубца J и комплекса QRS. Акцентирование зубца J при гиперкальциемии также может быть объяснено на основании акцентирования зазубрины ПД эпикарда, вследствие усиления тока хлора, активированного кальцием и снижением тока ICa.

В других исследованиях (ишемические состояния) появление зубцов Осборна также было связано с ПД эпикардиальных клеток. По-видимому, различные электрофизиологические ответы эпикардиальных и эндокардиальных клеток миокарда желудочков на ацетилхолин и изопротеренол объясняют появление зубцов Осборна у пациентов с неврологической патологией. Таким образом, определяющим фактором для развития синдрома Осборна в настоящее время считается трансмуральный вольтажный градиент вследствие гетерогенности выходящего калиевого тока Іто в желудочке.

Клиническое значение зубцов Осборна

Уже в своей работе J.J.Osborn сообщал о том, что появление на ЭКГ зубцов подобной конфигурации является очень плохим прогностическим знаком и приводит к фибрилляции желудочков. P.R.Fleming, F.H.Muir (1957) подтвердили связь зубцов Осборна с фибрилляцией желудочков у пациентов с гипотермией. В дальнейшем зубец Осборна был описан

у пациентов с гиперкальциемией, при неврологической патологии, при этом появление на ЭКГ зубцов Осборна сопровождалось утяжелением состояния больных. Ү.Аіzawa et al. (1993) описали необычную зазубрину в точке Ј у больных, переживших фибрилляцию желудочков, которую ошибочно определили как «брадизависимую внутрижелудочковую блокаду». В литературе приводятся наблюдения зубца Осборна у пациентов с ишемической болезнью сердца непосредственно перед эпизодом фибрилляции желудочков, что подтверждает роль зубцов Осборна как маркёра жизнеопасных аритмий.

Аритмогенный эффект синдрома Осборна изучен не полностью. Предложено несколько механизмов, объясняющих появление желудочковых аритмий при синдроме Осборна. Один из них связан со значительным ростом дисперсии реполяризации и механизмом re-entry, ответственным за желудочковые аритмии. Эта гипотеза была подтверждена в экспериментах на собаках при действии на эпикардиальную область гипотермии, при ишемии, гиперкальциемии и блокаде натриевых каналов. Другим предполагаемым механизмом развития желудочковых аритмий у пациентов с синдромом Осборна является триггерный автоматизм. При некоторых состояниях (гипотермия, ишемия миокарда, гиперкальциемия) причиной появления на ЭКГ зубцов Осборна, по-видимому, может служить избыток внутриклеточного кальция. Ранние или задержанные постдеполяризации, благодаря входящему в переполненные ионами кальция клетки осцилляторному току, являются основой для триггерной активности. Наконец, дисфункция автономной нервной системы, которая присутствует, например, при ишемии миокарда и при неврологических заболеваниях, может рассматриваться как возможный фактор развития желудочковых аритмий. Таким образом, риск развития желудочковых аритмий при синдроме Осборна зависит от клинического состояния пациента и должен рассматриваться индивидуально.

Несмотря на 50-летнее изучение синдрома Осборна, публикации по этому вопросу до сих пор немногочисленны, представлены по большей части в виде наблюдений, а сам синдром Осборна мало известен в практической электрокардиографии. Между тем, у 80% пациентов с гипотермией на ЭКГ регистрируется зубец Осборна.

Этиопатогенез и патофизиология гипотермии

Гипотермию определяют как снижение температуры тела до 35 °C (95 °F) и ниже. Клинически условно выделяют гипотермию лёгкую (при

температуре тела 32-35 °C), средней тяжести (32-28 °C) и тяжёлую (ниже 28 °C). Патофизиологические процессы при замерзании протекают по пути нарушения коррелятивных связей и угнетения функции органов, с симптомами угнетения центральной нервной, сердечно-сосудистой систем и дыхания [286, 370]. Наиболее тяжёлыми формами общего охлаждения являются остановка дыхания вследствие угнетения бульбарных центров дыхания; фибрилляция желудочков из-за гипоксии миокарда, ацидоза и повышения уровня содержания катехоламинов в крови; асистолия вследствие медленного глубокого снижения температуры тела; коллапс, развивающийся при быстром охлаждении (например, в «ледяной» воде) в результате угнетения сосудистых центров.

Снижение температуры тела на каждый 1 °C сопровождается снижением церебрального кровотока в среднем на 7%, но в условиях гипотермии потребление кислорода мозгом при снижении температуры на каждые 10 °C уменьшается примерно вдвое, что обеспечивает бо́льшую устойчивость центральной нервной системы к гипоксии. Однако резкое снижение обменных процессов в головном мозге вызывает заторможенность, угнетение сознания и центральной регуляции дыхания (в том числе и вследствие снижения продукции ${\rm CO_2}$ и уменьшения гиперкапнической регуляции дыхания). При температуре менее 27-26 °C наступает кома, исчезают глубокие сухожильные и зрачковые рефлексы, крайне угнетается дыхательный центр, страдает сосудодвигательный центр и ретикулярная формация. При тяжёлой гипотермии на электроэнцефалограмме иногда отсутствует электрическая активность (регистрируется изоэлектрическая линия), что не означает смерти мозга и может быть обратимым.

С учётом компенсаторных возможностей организма различают следующие пять стадий гипотермии (Micromedex, Inc, 2001): 1) компенсаторную, при которой температура тела ещё не снижена; 2) адинамическую, со снижением температуры тела в прямой кишке до 35-30 °C; 3) сопорозную - снижение температуры тела в прямой кишке до 29-25 °C; 4) коматозную, при которой температура в прямой кишке снижается до 24 °C и ниже; 5) снижение центральной температуры до 17-18 °C является смертельным.

Основные клинические проявления гипотермии заключаются в последовательном нарушении кардиогемодинамики (гипотензия, брадиаритмии, фибрилляция предсердий и желудочков, асистолия), наруше-

нии дыхания (поверхностное тахипноэ, брадипноэ, апноэ), нарушении сознания (эйфория, возбуждение, сопор, кома), нарушении мышечного тонуса (при температуре до 30 °C - мышечная дрожь, при дальнейшем снижении температуры - мышечная ригидность; по типу трупного окоченения), в развитии почечной недостаточности («холодовая» полиурия, острый канальцевый некроз, анурия), тромбоза глубоких вен конечностей, мезентериального тромбоза, панкреатита, панкреонекроза.

Сердечно-сосудистая система наиболее чувствительна к гипотермии (так называемое, «гипотермичное сердце») [375]. Кардиоваскулярный эффект гипотермии способствует увеличению количества осложнений и повышению смертности у пациентов, находящихся в гипотермии. При гипотермии лёгкой степени симпатическая стимуляция вызывает периферическую вазоконстрикцию, тахикардию, увеличение сердечного выброса, спазм артериол. При нарастании гипотермии развивается и прогрессирует сердечно-сосудистая депрессия, приводящая к снижению сердечного индекса, артериального давления и тканевой перфузии. Замедляется реполяризация, нарушается сердечная проводимость, возможно развитие атриовентрикулярной блокады.

Изменения ЭКГ при гипотермии сначала выражаются в синусовой брадикардии, удлинении интервалов P-Q и Q-T (последнего - преимущественно за счёт сегмента S-T), смещении сегмента S-T, изменении морфологии зубцов Т и U, расширении комплекса QRS, появлении зубца Осборна [193]. По мере понижения температуры тела амплитуда зубца Осборна увеличивается. При температуре тела ниже 32 °C возможна мерцательная аритмия, часто возникают желудочковые аритмии. При температуре 28-30 °C возрастает риск развития фибрилляции желудочков (максимальный риск - при температуре 22 °C). При температуре тела 18 °C и ниже возникает асистолия [392].

Причины гипотермии многочисленны и часто со сложными этиопатогенетическими механизмами. Можно выделить четыре этиологических группы гипотермии:

- уменьшение выработки тепла (при гипотиреозе, гипогликемии, нарушении питания, недоношенности или в очень старческом возрасте),
- увеличение потерь тепла (фармакологическая или токсическая вазодилатация, продолжительный наркоз, переливания больших количеств неподогретых растворов),

- аномалии терморегуляции (при нарушениях центральной или периферической нервной системы, лекарственно-индуцированная и токсическая),
- критические состояния (тяжёлые септические состояния, острый панкреатит).

Наиболее частыми причинами гипотермии являются: замерзание длительное пребывание на холоде (особенно в состоянии алкогольного опьянения), частичное и полное погружение в холодную воду, массивные переливания инфузионных растворов или крови, использование холодных растворов для санации полостей тела при эндоскопических операциях и в урологии. К факторам риска развития гипотермии относятся: детский и пожилой возраст, сниженная масса тела, нарушения метаболизма, ожоги, мышечные атрофии различного генеза, сахарный диабет (из-за микроангиопатий и нейропатий), дефицит тиамина. Гипотермия сопровождает комы при неврологических заболеваниях (субдуральная гематома, острые нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговые травмы), уремию, гипотиреоидную (микседематозную) кому, диабетический кетоацидоз, гипергликемическую гиперосмолярную кому, лактатацидемическую кому, недостаточность коры надпочечников, гипофизарную недостаточность (гипопитуитаризм), тяжёлые травмы, сепсис. Любая хирургическая операция с раскрытием плевральной, перикардиальной или брюшной полостей сопровождается значительной потерей тепла с испарением и развитием гипотермии в 60-90% случаев (так называемая «inadvertent hypothermia» - «непреднамеренная гипотермия в операционной»). Опухоли и воспалительные процессы в гипоталамусе могут вызывать нарушение терморегуляции и гипотермию. Хроническая гипотермия с отсутствием дрожи описана у пациентов с рассеянным склерозом [376, 417], с хроническим поражением спинного мозга [238], что связано с повреждением спинного мозга на уровне отхождения корешка Th1 или выше, а также с нарушением целостности латерального спиноталамического пути. Нарушение гипоталамо-гипофизарной регуляции лежит в основе хронической центральной гипотермии при туберкулёзных менингитах [163], при черепно-мозговых травмах [329], при мезодиэнцефальной гематоме [187].

К гипотермии приводят острые отравления: этиловым спиртом, тетраэтилсвинцом, фенолами, карболовой кислотой, крезолом, лизолом, резорцином, гидрохиноном, индийской коноплёй, семенами цитварной

полыни. Лекарственно-индуцированная гипотермия описана при приёме: антипиретиков и противовоспалительных (амидопирин, реопирин, анальгин, бутадион), промедола, опиатов (героин, морфин, метадон, кодеин, меперидин, гидроморфон, оксикодон), бромидов, седативных и снотворных препаратов (барбитураты: фенобарбитал, амитал, нембутал, секонал; небарбитуровые седативные средства: мепробамат, метолон, пласидил, либриум; бензодиазепины: лоразепам, алпразолам, темазепам, триазолам), препаратов для анестезии, антидепрессантов, нейролептиков. Препараты для анестезии, нейролептики и этанол влияют на нормальную терморегуляцию за счёт снижения уровня основного метаболизма, уменьшения вазоконстрикции, выключения дрожи и угнетения гипоталамических регулирующих механизмов. Кроме того, типичные нейролептики (хлорпромазин, тиоридазин) и атипичные антипсихотики (клозапин, рисперидон), воздействуя на α,-адренорецепторы, ингибируют периферические защитные реакции при гипотермии (вазоконстрикцию и мышечную дрожь). Все препараты для общей анестезии в клинических дозах вызывают расширение межпорогового промежутка терморегуляции: нижнего предела до 34,5 °C, а верхнего до 39,5 °C, что ещё не приводит к включению гипоталамусом компенсаторных механизмов. Большинство наркотических веществ также обладает прямым термоблокирующим действием на гипоталамус.

Терморегуляторный центр гипоталамуса [108, 230] осуществляет свою основную функцию - температурный гомеостаз и представлен нейронами преоптического поля («центр теплоотдачи») и задней гипоталамической области («центр химической терморегуляции»), которые получают информацию соответственно от тепловых и холодовых рецепторов кожи, а также о температуре крови, омывающей гипоталамус. В гипоталамусе число клеток, реагирующих на повышение температуры, в 10 раз преобладает над количеством клеток, реагирующих на её понижение (соответственно 20-30% и 2-3%). В обычных условиях в организме образуется больше тепла, чем нужно для поддержания температуры тела в 37 °C, и роль гипоталамуса сводится к регулированию теплоотдачи. В преоптической области переднего гипоталамуса располагается большое количество теплочувствительных нейронов, которые увеличивают свою импульсацию также в ответ на повышение температуры крови в соседних капиллярах (так называемом, «органе терминальной пластинки»). В ответ на пирогенные цитокины, поступающие с кровью, вырабатываются производные арахидоновой кислоты (простагландин $\rm E_2$), вызывающие лихорадку и повышающие температурную установку гипоталамуса. Информация из переднего гипоталамуса направляется, главным образом, в билатеральные ядра заднего гипоталамуса на уровне сосцевидных тел. Именно в этих ядрах интегрируется информация от центральных и периферических терморецепторов, и формируется эффекторная реакция, корригирующая серьезные отклонения от уровня 37 °C.

Расширение сосудов и потоотделение приводят к усилению теплоотдачи. Эндогенные жаропонижающие вещества (антидиуретический гормон, адренокортикоторпный гормон, аргинин, вазопрессин, кортиколиберин), активные метаболиты, образующиеся под действием цитохромов головного мозга, или лекарственные препараты (аспирин, ибупрофен, парацетамол) уменьшают способность эндогенных пирогенов стимулировать синтез простагландинов. Эндогенные антагонисты цитокинов и ингибирующие цитокины также снижают температуру тела. Температурная установка возвращается к нормальному уровню, когда из крови исчезают пирогенные цитокины.

Холодочувствительные нейроны гипоталамуса, расположенные, преимущественно, в заднем гипоталамусе, увеличивают импульсацию в ответ на падение температуры. Сигналы из терморегуляторного центра по симпатическим нервным волокнам поступают к артериолам, вызывая их сужение и уменьшение теплоотдачи, а также в кору головного мозга, в результате чего меняется терморегуляторное поведение. Уменьшение теплоотдачи и поведенческие реакции позволяют повысить температуру тела на 2-3 °C. Если гипоталамус сигнализирует, что этого недостаточно, начинается дрожь (непроизвольное сокращение мышц, усиливающее теплопродукцию). После того как кровь, омывающая переднюю гипоталамическую область, нагреется до температуры, соответствующей новой установке, дальнейшее уменьшение теплоотдачи и усиление теплопродукции прекращается, и гипоталамус просто поддерживает температуру тела на новом уровне. При выраженной гипотермии увеличивается секреция кортиколиберина и тиролиберина, адренокортикоторпного гормона и тиреотропного гормона, увеличивается уровень кортизола и катехоламинов в сыворотке. Перемещение крови в центральные сосуды уменьшает выброс антидиуретического гормона, при этом увеличивается диурез. Концентрация тиреоидных гормонов в сыворотке возрастает незначительно. Умеренная и тяжёлая гипотермия вызывает инсулинорезистентность и гипергликемию и постепенное снижение секреции адренокортикоторпного гормона и стероидных гормонов.

В процессах терморегуляции помимо гипоталамуса участвуют продолговатый мозг, ретикулярная формация, высшие отделы центральной нервной системы и спинной мозг, а также сосудистый рецепторный аппарат. В терморегуляции также задействованы пептиды. Из известных в настоящее время около 500 биологически активных пептидов примерно 20 способны воздействовать на процессы терморегуляции: бомбезин, гастрин-рилизинг-пептид, аргинин-вазопрессин, α-меланотропин, кортикотропин, субстанция Р, нейротензин и др. Некоторые из них, являясь трансмиттерами систем мозга, участвуют в снижении температуры тела (бомбезин, гастрин-релизинг-пептид), другие (α-меланотропин, кортикотропин) - в её повышении. Субстанция Р и нейротензин одновременно активируют и теплопродукцию и теплоотдачу.

Гипотермия в условиях психиатрического стационара

Известно, что у душевнобольных нарушены процессы терморегуляции [361, 417]. Свою научную работу выдающийся российский психиатр и невропатолог В.М.Бехтерев начал под руководством И.П.Мержеевского, продолжив его исследования, изложенные в работе «Клинические исследования неистовых больных (vesanici)». В 1881 г. он защитил диссертацию на тему «Опыт клинического исследования температуры тела при некоторых формах душевных болезней», в которой психические нарушения и изменения температуры тела рассматриваются в единстве, как проявления болезни мозга. Предметом специального рассмотрения явилась проблема взаимосвязи соматических функций и психического состояния душевнобольных. Опираясь на клинические наблюдения и результаты экспериментального исследования больных с различными формами психических нарушений, В.М.Бехтерев вскрывает зависимость температуры тела от деятельности мозга на разных этапах болезни и при различных видах психопатологии, доказывает регулирующую роль центральной нервной системы в осуществляющихся в организме тепловых процессах, рассматривает вопрос о центрах терморегуляции в коре головного мозга. Принципиально важным стал вывод о том, что психические явления характеризуются определёнными объективными показателями (в данном случае, температурой).

Центральная гипотермия описана при болезни Паркинсона [194] и так называемой «acute lethal catatonia» [180]. Терморегуляция при ши-

зофрении изменена, по мнению ряда авторов, вследствие низкой концентрации в ликворе нейротензина - важного терморегуляторного нейропептида, который нормализуется при лечении антипсихотиками [358]. Нейротензин - нейропептид, обладающий гормональным действием и по своим физиологическим свойствам близкий к кининам. Он обладает сильным гипотензивным действием, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, понижает температуру тела, повышает содержание в крови глюкозы и глюкагона. При «диэнцефальной» эпилепсии [135], эпилептическом статусе [214] в рамках Shapiro syndrome описываются пароксизмы «гипотермии без дрожи», продолжительностью от 5 минут до 1 часа. W.R.Shapiro et al. в 1969 г. описали 2 наблюдения периодической спонтанной гипотермии в отсутствие мышечной дрожи, с профузным потоотделением, которую связали с агенезией мозолистого тела. В настоящее время синдром Шапиро (идиопатическая «гипотермия-гиперсудация») характеризуется пароксизмальной гипотермией, гипергидрозом (профузным потоотделением), отсутствием (реже наличием) мышечной дрожи и обусловлен вовлечением в патологический процесс гипоталамуса и других структур лимбической системы [219]. Продолжительность и частота кризов чрезвычайно разнообразны. Более чем у половины больных с этим редким диагнозом обнаруживают агенезию мозолистого тела, однако он возможен и при отсутствии явных морфологических аномалий центральной нервной системы [360]. В медицинской литературе описаны случаи периодической спонтанной гипотермии (Shapiro syndrome) при эпилептическом статусе [229], у пациентов психиатрического профиля при лечении психотропными препаратами [108, 203]. Отмечается, что спонтанная гипотермия наиболее часто возникает при лечении психотропными препаратами в дозах терапевтического стандарта (фенотиазинов, бромкриптина, флюоксетина, оланзапина) и характеризуется относительной доброкачественностью клинического течения.

В повседневной практической работе мы наблюдали появление на ЭКГ зубцов Осборна при резком ухудшении состояния больных, заключавшемся в следующем симптомокомплексе: изменение сознания по типу сомноленции, оглушения, сопора, комы; выраженной брадикардии, гипотонии, гипотермии в отсутствие мышечной дрожи. При этом обратная динамика зубцов Осборна коррелировала с клиническим улучшением состояния больных. Напротив, увеличение выраженности зубцов Осборна, с деформацией R-ST и удлинением QTc>500 мс свидетельство-

вало о крайней тяжести состояния пациентов. Все больные находились на стационарном лечении в психиатрической больнице и не подвергались действию внешних факторов переохлаждения. Общее охлаждение организма развивалось медленно, в течение нескольких дней (так называемое «замедленное охлаждение»).

Всего зубцы Осборна выявлены нами в течение 6 лет (с 2000 по 2005 гг.) у 78 пациентов. Мужчин было 40, женщин - 38. В возрастном аспекте отчётливо преобладали люди среднего возраста и пожилые (40-80 лет). Все пациенты имели тяжёлую коморбидную церебральную патологию, в основе которой лежало сочетание многих факторов энцефалопатии (сосудистая, алкогольная, посттравматическая, интоксикационная, последствия острых нарушений мозгового кровообращения и пр.). Отмечено преобладание в группе больных с алкогольной энцефалопатией (43 человека). В клиническом отношении это были пациенты с энцефалопатией II-III стадии, с с синдромом Вернике-Корсакова. Большинство больных (64 человека) получали психотропные препараты (нейролептики, антидепрессанты, анксиолитики) в терапевтических и субтерапевтических дозировках. Сознание было изменено по типу сомноленции у 10 человек, оглушения - у 9, сопора - у 54 и комы - у 5. Артериальное давление у всех наблюдаемых было ниже 100/60 мм рт.ст. Отмечалось урежение ритма у 64 человек в виде синусовой брадикардии (51-60 уд/мин у 14 человек и 40-50 уд/мин у 12 человек), выраженной синусовой брадикардии (28-39 уд/мин у 48 человек), брадисистолической формы фибрилляции предсердий (у 4 человек). Снижение температуры тела ниже 34 °C наблюдалось у 74 человек, в том числе ниже 32 °C у 42 человек. Удлинение интервала QT (QTc>500 мс) отмечалось у 72 человек. За время наблюдения скончались 72 человека, обратная динамика ЭКГ-изменений выявлена у 6 человек. Амплитуда зубца Осборна обратно коррелировала со снижением температуры тела.

Больной Т., 44 г. поступил в санаторное отделение СПбПБ №1 с диагнозом: Органическое заболевание головного мозга с выраженным интеллектуально-мнестическим снижением. Психоорганический синдром. Из анамнеза жизни - наследственность не отягощена, в возрасте 14 лет перенёс энцефалит. Из анамнеза заболевания - в 20-летнем возрасте был избит, длительно лечился в Тамбовской психиатрической больнице, где была установлена 2 группа инвалидности. В последующем - неоднократные госпитализации в психиатрические больницы. В отде-

лении состояние пациента описывается как удовлетворительное, отмечается ухудшение качества сна, с ранним пробуждением, в связи с чем назначен диазепам 0,0005х2 раза в день. Через 6 дней ночью по пути в туалет больной упал, сознание не терял, спал хорошо. Около 12 часов наступившего дня стал вялым, сонливым. На вопросы отвечает замедленно, после обращения вновь засыпает, жалуется на слабость, разбитость, лежит в кровати. Осмотрен терапевтом: общее состояние средней тяжести. Температура 35,0 °C. АД 80/55 мм рт ст, тоны сердца приглушены, пульс слабого наполнения, 50 в минуту. Диагноз: Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Острый инфаркт миокарда? На ЭКГ (рис. 11А): синусовая брадикардия с частотой 45-50 в минуту. Зубец Осборна. Интервал ОТ в норме (ОТс=414 мсек). Глюкоза крови 6,6 ммоль/л. Анализ крови в норме. Осмотрен неврологом. Заключение: Сосудистая гипотония. Сосудистая недостаточность с явлениями гипоксии головного мозга. Сомнолентное состояние (медикаментозная интоксикация?). Назначено: преднизолон 60 мг, реополиглюкин 400,0 в/в капельно, допамин 15,0 на изотоническом растворе в/в капельно. Состояние больного улучшилось. Через 2 часа гемодинамика стабильная, АД 120/80 мм рт ст, пациент в сознании, контактен. На ЭКГ (рис. 11В): ритм синусовый с частотой 66 в минуту. ЭКГ без патологических особенностей. Обратная динамика зубца Осборна.

Зубец Осборна при центральной гипотермии средней степени тяжести иллюстрирует ЭКГ больного С., 57 лет. На исходной ЭКГ (рис. 12A): синусовая тахикардия с частотой 106 в минуту. На ЭКГ при гипотермии $33,4^{\circ}$ (рис. 12B): синусовая брадикардия с частотой 35-40 в минуту, выраженные метаболические изменения и гипотермический зубец Осборна.

На рис. 13 представлены отведения V5 и V6 ЭКГ больной К., 75 лет, иллюстрирующие зубец Осборна при тяжёлой центральной гипотермии (температура ниже 32°). На исходной ЭКГ (рис. 13A): ритм синусовый с частотой 62 в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка. На ЭКГ, зарегистрированной на фоне гипотермии (рис. 13B): синусовая брадикардия с частотой 32-35 в минуту, выраженные метаболические изменения и гипотермический зубец Осборна.

В нашей практике зубец Осборна регистрировался у пациентов с сочетанными формами энцефалопатии вследствие грубых органических, сосудистых, токсических и прочих поражений головного мозга, по боль-

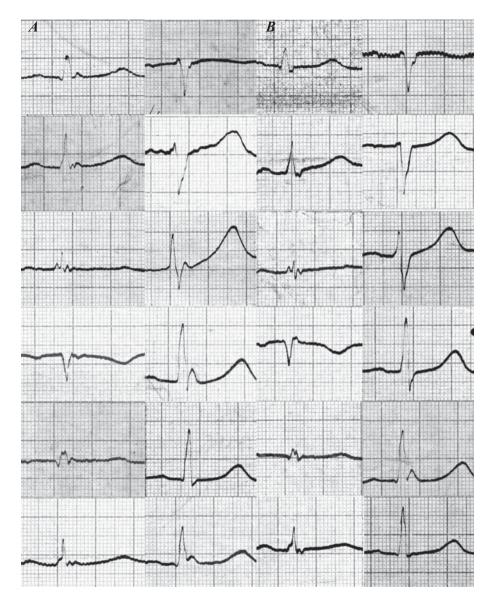


Рис. 11. Обратная динамика зубца Осборна у больного с центральной гипотермией лёгкой степени (объяснения в тексте).



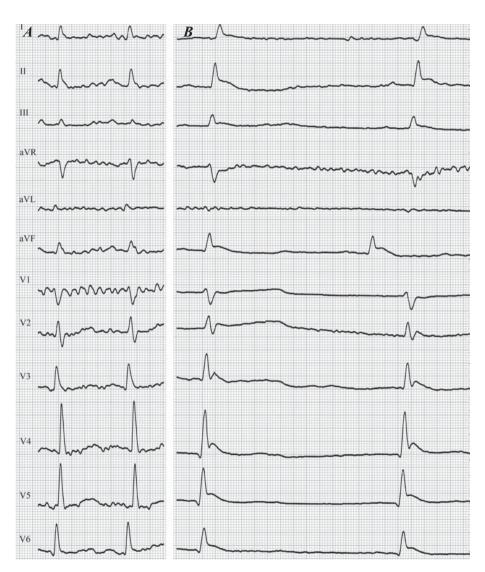


Рис. 12. Зубец Осборна при центральной гипотермии средней степени тяжести (объяснения в тексте).



шей части среднего и пожилого возраста, которые, по всей видимости, представляют собой группу высокого риска для лечения психотропными препаратами даже в рамках терапевтического стандарта. Наблюдаемые симптомы выраженной вегетативной дисфункции, вегетативного дисбаланса очень напоминают состояние замедленной жизнедеятельности организма, глубокой нейроплегии, гибернации (от «hibernatio» - «зимняя спячка»), по-видимому, вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной регуляции и угнетения деятельности сосудодвигательного центра и центра терморегуляции.

С гипотермическим эффектом нейротропных лекарственных средств хорошо знакомы практические токсикологи, реаниматологи, анестезиологи. Уже в начале 50-х годов прошлого века, с открытием первого нейролептика - хлорпромазина - гипотермические реакции нейролептиков активно обсуждались в научных публикациях [206, 286], а способность антипсихотических препаратов влиять на температурный гомеостаз в виде искусственной нейролептической гибернации нашла практическое применение в анестезиологии при проведении хирургических операций. Однако в последующие годы гипотермическим эффектам психотропных препаратов в медицинской литературе стало уделяться меньше внимания [290, 298] по сравнению с другим жизнеопасным нарушением терморегуляции - злокачественным нейролептическим синдромом (ЗНС) [28]. ЗНС возникает, в среднем, у 0,5-1% больных, принимающих нейролептики, развивается обычно в первые 2 недели от начала терапии, чаще при назначении высоких доз сильнодействующих антипсихотиков (особенно препаратов пролонгированного действия). К факторам риска ЗНС относятся: мужской пол, молодой возраст (от 20 до 40 лет), интеркуррентная инфекция, физическое истощение, нарушения водно-электролитного баланса, дисфункция щитовидной железы, органическое заболевание центральной нервной системы. Риск развития ЗНС повышается у больных, уже имевших ранее экстрапирамидные осложнения при лечении нейролептиками, а также у больных, страдающих алкоголизмом и дефицитом железа. Клинически ЗНС проявляется тетрадой симптомов: гипертермией (обычно свыше 38 °C), генерализованной мышечной ригидностью, спутанностью или угнетением сознания (вплоть до комы) и вегетативными расстройствами (профузное потоотделение, тахикардия, тахипноэ, колебания артериального давления, нарушение ритма сердца, одышка, нарушение мочеиспускания, олигурия). Могут также наблюдаться дистония, тремор, дыхательная недостаточность, рабдомиолиз, увеличение креатининфосфокиназы, лейкоцитоз, миоглобинурия. Летальность при ЗНС составляет от 10 до 20%.

Предполагается, что в патогенезе ЗНС важную роль играет снижение активности дофаминергических систем в стриатуме и гипоталамусе. Именно дисфункция гипоталамуса может быть причиной гипертермии и вегетативных нарушений. Как известно, нейролептики вызывают блокаду диэнцефально-спинальной системы, что приводит к растормаживанию сегментарных нейронов симпатической нервной системы и развитию тахикардии, тахипноэ, артериальной гипертензии. Выброс катехоламинов индуцирует высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума, что приводит к повышению мышечного тонуса, гиперметаболизму в мышцах, разобщению процессов окислительного фосфорилирования и усилению термопродукции в мышцах и жировой ткани. За счёт вазоконстрикции также нарушается теплоотдача. Нейролептики могут оказывать прямое влияние на мышцы, нарушая функционирование кальциевых каналов, функции митохондрий, метаболизм глюкозы. Усиленное высвобождение норадреналина может быть причиной лейкоцитоза. Блокада дофаминовых рецепторов в стриатуме способна вызывать ригидность, дистонию, хорею и другие двигательные нарушения [64].

В основе развития и ЗНС, и гипотермии центрального генеза решающее значение имеют общие патогенетические факторы: изменения в нейро-медиаторных системах головного мозга (прежде всего, дофаминергической и серотонинергической), токсическое поражение переднего или заднего гипоталамуса, нарушение гипоталамо-гипофизарной регуляции, выраженная вегетативная дисфункция - с симпато-адреналовой активацией в первом случае и с ваготоническим преобладанием - во втором.

Исследование van R.J.Marum et al. (2007), основанное на анализе данных Medline и Embase на январь 2007 г., включало в себя 480 сообщений о гипотермии и 524 сообщения о гипертермии, тесно ассоциированных с применением антипсихотических препаратов [79, 117, 141, 173, 273, 350]. В большинстве случаев снижение температуры тела отмечалось у больных с диагнозом: шизофрения. Также к факторам риска развития гипотермии при психофармакотерапии душевнобольных были отнесены пожилой возраст, бредовая и делириозная симптоматика, исходная церебральная патология, сопутствующие соматические заболе-

55

вания. Было отмечено, что риск гипотермии возрастает в первые сутки от начала лечения, а также при наращивании дозы антипсихотика. Из традиционных нейролептиков риск лекарственно-индуцированной гипотермии выше при лечении zuclopenthixol, chlorprothixen (тиоксантены), periciazine, pipothiazine (фенотиазины), pipamperone (бутирофеноны), tiapride (бензамиды). Лекарственные препараты с выраженным антагонизмом к 5-HT-2 рецепторам (так называемые «атипичные антипсихотики») обладали более выраженным гипотермическим эффектом и составляли 55% от всех сообщений, в том числе в 27% всех случаев речышла о risperidone. При оценке полученных данных делалась поправка на эффект Вэбера (Weber 1984), согласно которому частота сообщений о побочных реакциях препарата зависит от срока, прошедшего с момента регистрации препарата, и других факторов, влияющих на степень внимания к нему общественности [401, 402].

Почему в условиях реального психиатрического стационара при лечении психотропными препаратами в дозах терапевтического стандарта у некоторых пациентов возникают ситуации жизнеугрожающего угнетения центральной нервной системы? Почему кардиотоксическим эффектам нейротропных лекарственных средств (ЛС) уделяется в настоящее время самое пристальное внимание, а определение интервала QT, как показателя безопасности ЛС, введено в международные стандарты клинических исследований новых препаратов? Почему лекарство, которое пациент принимал долгие годы, становится неэффективным и как избежать опасных токсических реакций? «Всё есть яд, и ничто не лишено ядовитости; одна лишь доза делает яд незаметным» (Филипп-Аурел-Теофраст-Бомбаст фон Гогенхейм - Парацельс) (1493-1541). Без понимания основ клинической фармакологии при современном объёме фармацевтической продукции многие лекарственные средства могут стать ядом.

ГЛАВА 2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

«Medica mente, non medicamentis»* Гиппократ (460-370 г. до н.э.).

На эффективность любой терапии влияет множество факторов, основными из которых являются: особенности патологии и течения заболевания (этиология, патогенез, клиническая форма), типология самого больного (конституционально-личностные и физиологические особенности организма) и действие ЛС с учётом фармакокинетических (абсорбция, распределение, биотрансформация, выделение) и фармакодинамических (влияние на рецепторы и медиаторы) факторов.

Вообще говоря, любому ЛС присущи три свойства: эффективность, безопасность и цена. Эффективность является главным свойством препарата, который, собственно, и назначается по показаниям для наиболее эффективного лечения заболевания. Безопасность - очень важный фактор, без которого самое действенное и активное ЛС может стать ядом. Цена - это, несомненно, значимый экономический аспект, зачастую определяющий и эффективность, и безопасность, и комплаенс терапии.

К истории вопроса

На протяжении веков врачи использовали, в основном, ЛС растительного, животного и минерального происхождения. Первые научные успехи лекарственной терапии связаны с лечением малярии хиной, полученной из коры хинного дерева. В период с 1803 по 1896 год было получено 28 алкалоидов: в том числе морфий (1806), стрихнин (1818), кофеин (1819), кодеин (1831). Первое синтетическое ЛС амилнитрит применил в 1867 г. Л.Брайтон для снятия приступов стенокардии. Вскоре после этого медицина пополняется новыми синтетическими ЛС: амидопирином (1881), фенацетином (1887), аспирином (1893), а также хлороформом, хлоралгидратом, ацетилсалициловой кислотой, фенацетином.

Дальнейшим развитием медицинской науки было создание ЛС, действующих на возбудителя болезни. Основоположник химиотерапии П.Эрлих в 1907 г. обосновал концепцию стерилизации организма больного химиотерапевтическими средствами и совместно с С.Хито открыл эффективность против сифилиса синтетического мышьяковистого пре-

^{* «}Лечи умом, а не лекарством»

парата сальварсана (1910) и неосальварсана (1912). Колоссальным шагом в терапии бактериальных заболеваний было открытие в 1933 г. сульфаниламидов и в 1940 г. антибиотиков.

Но подлинного успеха лекарственная терапия добилась во второй половине XX веке, когда появилось около 90% всех существующих ЛС, количество которых исчисляется десятками тысяч, что позволяет говорить о «фармацевтическом взрыве». По данным Ж.Геддама (1954), в XVII-XVIII веках ЛС появлялись с частотой 5 препаратов в 100 лет, в конце XIX столетия - 1,6 в год, в XX - 2,7 с ежегодным увеличением темпа. В последнее десятилетие фармацевтическая отрасль производит по 40-50 наименований новых лекарственных препаратов-брендов. Однако по данным американского агентства по контролю за продуктами питания и лекарствами (Food and Drug Administration - FDA), из 348 так называемых «новых» лекарств, созданных в 25 крупнейших фармацевтических компаниях США в 1981-1988 гг., только 3% (12 ЛС) действительно внесли важный потенциальный вклад в современную фармакотерапию.

Современный терапевтический арсенал включает около 200 тысяч наименований ЛС с различными путями введения в организм. Возрастают не только количество выпускаемых вновь оригинальных ЛС, но и сила их воздействия на организм. Создаются сложные, многокомпонентные ЛС, обеспечивающие высокий терапевтический эффект. В этих условиях особенно актуальной становится проблема оценки их положительного и отрицательного эффекта. Как правильно отмечают многие клиницисты, мы живём в период всё более безопасной хирургии и всё более опасной терапии. В последние годы отмечается снижение медицинского контроля и компетентности, широкое распространение безрецептурных препаратов как продуктов повседневного спроса, вследствие чего проблема лекарственных осложнений становится более актуальной, чем сами болезни, для лечения которых используются ЛС. Частота лекарственных осложнений и смертность, связанная с приёмом ЛС, стремительно растут. По данным Всемирной организации здравоохранения, смертность от лекарственной болезни занимает сегодня уже 5-е место в мире после заболеваний сердечно-сосудистой системы, лёгких, онкологической патологии и травм. В США лекарственная болезнь вышла уже на 4-е место в структуре смертности населения [263]. В результате лекарственных осложнений только в США каждый год умирает более 100 тысяч человек, и ещё у 2,2 млн. человек лекарства становятся причиной появления различных тяжёлых заболеваний. Цена, которую мы сегодня платим за избавление от болезней, становится слишком высокой, причём не только в переносном смысле. Только в 2000 году в США расходы, связанные с лекарственной болезнью, превысили 177,4 млрд. долларов [171].

<u>Лекарственная болезнь</u>

Термин «лекарственная болезнь» ввёл российский учёный Е.А.Аркин (1901), связавший тяжёлые признаки поражения общего характера (анорексия, астения, лихорадка, диспепсические расстройства) при втирании серно-ртутной мази с ЛС. Сегодня под лекарственной болезнью подразумевают нежелательные взаимодействия ЛС, неоправданно высокие дозы препарата, аллергические реакции, назначения без учёта индивидуальных особенностей пациента. При этом в половине описанных случаев лекарственная болезнь могла бы быть предотвращена врачом или пациентом. Так, дорогие и опасные в употреблении антибиотики постоянно назначаются 44% детей и 51% взрослых для терапии заболеваний, вызываемых совершенно нечувствительными к антибиотикам вирусами. Очень часто «болезнь», для лечения которой назначается тот или иной препарат, является на самом деле реакцией организма на другое ЛС, которая может быть излечена или уменьшена немедикаментозными методами. Так называемый «каскад назначений» возникает, когда побочный эффект ЛС ошибочно интерпретируется врачом, как проявление заболевания, для лечения которого назначается другое ЛС, вызывающее в свою очередь отрицательную реакцию организма пациента. В клинической практике много примеров «каскада назначений»: назначение антипаркинсонических средств для терапии паркинсонизма, вызванного применением метоклопрамида; использование слабительных средств при снижении моторики кишечника вследствие лечения антипсихотиками, антидепрессантами, антигистаминными. Такие часто встречающиеся симптомы, как депрессия, бессонница, сексуальные расстройства, могут быть вызваны применением разнообразных лекарственных средств самых различных групп. Серьёзные побочные эффекты наиболее часто вызывают нейротропные препараты (транквилизаторы, нейролептики, антидепрессанты, снотворные средства), антигипертензивные, антиаритмические средства, прокинетики и многие другие.

Согласно данным, приведённым в докладе Центров по контролю и предупреждению заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) от 2.03.2001 г., в США растёт частота внезапной сердечной смерти среди

людей молодого возраста [376]. Высказывается мнение, что среди возможных причин этого роста важную роль играют ЛС. Объём потребления ЛС в экономически развитых странах постоянно увеличивается, что приводит к тревожной тенденции растущей «медикализации общества». Фармацевтика давно стала таким же доходным бизнесом, как и любой другой. Только на разработку нового продукта у фармацевтических гигантов в среднем уходит около 800 млн. долларов, что на два порядка выше, чем в большинстве других областей. Наметилась отчётливая негативная тенденция в проведении фармкомпаниями всё большего числа ЛС как статусных или престижных (lifestyle drugs). Такие ЛС принимают не потому, что они нужны для лечения, а потому что они соответствуют определённому образу жизни. Это виагра, сиалис и левитра, ксеникал (средство для похудения), антидепрессанты, пробиотики, антигрибковые и многие другие препараты. Пропагандируя ЛС в качестве непременного атрибута здоровой и успешной жизни, фармацевтические компании выступают «просветителями», несущими новые методы лечения для оздоровления нации.

Последнее десятилетие западные производители активно продвигают в массы теорию полезности самолечения, согласно которой широкое использование безрецептурных ЛС («лекарственный образ жизни») ведёт к улучшению состояния здоровья населения, к снижению общей нагрузки на государственный бюджет из-за уменьшения затрат на систему государственного здравоохранения, и достаточным условием эффективного самолечения должно быть наличие у потребителя исчерпывающей информации о ЛС. Под «лекарственным образом жизни» подразумевается приём успокоительных ЛС при любой стрессовой ситуации, лечение малейших недомоганий обезболивающими и противовоспалительными препаратами, устранение естественных человеческих переживаний при помощи антидепрессантов. При этом фармацевтические кампании почему-то не финансируют медико-социальную рекламу, призывающую просто обратиться к врачу. На международной конференции «Inaugural Conference on Disease Mongering», прошедшей 11-13 апреля 2006 г. в Нью-Кастле (Австралия), большую тревогу у клиницистов вызвало стратегически выверенное направление современной фармацевтической индустрии по превращению людей-пациентов, получающих необходимое и прописанное лечение, в потребителей услуг, наслаждающихся лекарственным шопингом.

Другую тревожную тенденцию можно обозначить как disease mongering (торговлю болезнями). Термин «mongering» (в переводе с английского «продажа кому-либо чего-то не нужного») из языка маркетинга. Крупнейшие фармацевтические компании, чтобы расширить рынок сбыта, убеждают вполне здоровых людей в том, что они больны и нуждаются в медикаментозном лечении. Количество мнимых недугов, искусственно раздуваемых до масштабов серьёзных заболеваний, постоянно увеличивается. С широким трактованием «депрессии» как «плохого настроения» выросло «поколение прозака». По данным компании IMS Health, в настоящее время объём продаж (120 млрд. долларов в год) антидепрессантов уступает только гиполипидемическим, противоязвенным и онкологическим препаратам. Следующую позицию заняли антипсихотики. Синдром хронической усталости (синдром менеджера), климакс как заболевание, женская половая дисфункция, иммунодефицитные состояния, йоддефицит, синдром беспокойных ног, дисбактериоз, «новые» инфекционные заболевания становятся брендами для наращивания продаж антидепрессантов, иммуномодуляторов, пробиотиков, антибиотиков, гормонов.

Самостоятельный и бесконтрольный приём ЛС, полифармация, необходимость длительного приёма ЛС создают предпосылки для развития потенциально опасных лекарственных взаимодействий и приобретают масштабы серьёзной медицинской проблемы.

Типы лекарственных взаимодействий

Взаимодействие лекарственных препаратов, определяемое как видоизменение действия одного ЛС другим, может быть полезным для организма или вредным либо не иметь никакого клинически значимого эффекта. Знания об основных лекарственных взаимодействиях позволят врачу повысить безопасность проводимой терапии. Потенциально опасные типы лекарственного взаимодействия возникают, в первую очередь, у лиц пожилого возраста, у психически больных, при полифармации (полипрагмазии) и самолечении [186]. Неблагоприятное лекарственное взаимодействие является одной из причин роста заболеваемости и смертности во всём мире. Полипрагмазия сегодня сопровождает лечение более половины пациентов моложе 65 лет (56%) и 73% старше 65 лет. Между тем известно, что приём двух ЛС приводит к лекарственным вза-имодействиям только у 6% пациентов, приём 5 ЛС - у половины (50%), а приём 10 ЛС - у всех (100%). В одном из исследований было продемонстрировано, что среднее количество ЛС, принимаемых пациентами (как

назначенных врачами, так и принимаемых самостоятельно), составило 10,5, при этом в 96% случаев врачи не знали точно, что принимают их папиенты.

Препарат, который вызывает взаимодействие, называют индуктором, а препарат, действие которого изменяется, объектом взаимодействия. Иногда при взаимодействии ЛС могут изменяться эффекты обоих препаратов. Большинство клинически значимых последствий лекарственного взаимодействия касаются препаратов с узким терапевтическим индексом (незначительная разница между терапевтической и токсической концентрациями). Различают несколько видов взаимодействия лекарственных средств: фармацевтические, фармакокинетические и фармакодинамические.

Фармацевтические взаимодействия возникают тогда, когда ЛС смешиваются до введения их в организм (например, смешивание химически не совместимых ЛС перед внутривенным введением приводит к их преципитации или инактивации). Фармакодинамические взаимодействия встречаются в клинической практике чаще всего. При этом типе взаимодействия ЛС конкурируют за один и тот же рецептор, оказывая антагонистическое или синергическое действие. Прямые фармакодинамические взаимодействия возникают в тех случаях, если оба ЛС действуют на одну точку (как антагонисты или синергисты) или на две разные точки, но с одинаковым конечным результатом. Различают следующие виды прямых фармакодинамических взаимодействий: антагонизм в одном и том же месте приложения (например, викасол является специфическим антагонистом варфарина, а налоксон - морфина), синергизм в одном и том же месте приложения (например, комбинация верапамила и β-адреноблокаторов приводит к отрицательному инотропному эффекту; одновременное употребление трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминооксидазы приводит к интоксикации центральной нервной системы) и синергизм сходных действий в разных местах приложения (взаимодействие гипотензивных препаратов различных групп).

Примерами косвенных фармакодинамических взаимодействиий могут служить усиление действия сердечных гликозидов или уменьшение действия лидокаина, хинидина, новокаинамида при гипокалиемии. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в комбинации с аспирином повышают риск желудочно-кишечного кровотечения. Существуют ЛС, не вступающие в метаболические или транспортные взаи-

модействия, что резко повышает их безопасность и делает их более предпочтительными при необходимости полифармации.

Фармакокинетические взаимодействия возникают, когда под воздействием препарата-индуктора меняется абсорбция (всасывание), распределение или выделение (метаболизм или выведение) препарата-объекта. В общемедицинской практике редко наблюдаются существенные клинические эффекты, вызываемые изменениями в процессе всасывания ЛС. Обычно это возникает вследствие связывания двух ЛС в кишечнике, что препятствует их всасыванию. Активированный уголь в кишечнике абсорбирует трициклические антидепрессанты при передозировке, что используется с лечебной целью. ЛС могут изменять скорость всасывания друг друга. Трициклические антидепрессанты задерживают опорожнение желудка и таким образом удлиняют всасывание одновременно принимаемого препарата.

Распределение ЛС, в значительном (>90%) объёме связывающиеся с белками (например, фенитоин), больше всего вступают во взаимодействие, опосредованное этим механизмом. Например, диазепам вытесняет фенитоин из белков плазмы, что приводит к кратковременному повышению концентрации свободного фенитоина в плазме крови и повышению риска неблагоприятных эффектов, однако повышенный метаболизм быстро восстанавливает концентрацию до устойчивого состояния. При распределении на клеточном уровне некоторые ЛС, в основном, связываются с фосфолипидами в клеточной мембране, другие захватываются внутри клетки лизосомами, содержащими гидролитические ферменты. Антидепрессанты (трициклические и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и алифатические фенотиазины являются основными липофильными соединениями, которые поглощаются кислотными «отсеками» в клетке. Ткани таких органов, как лёгкие, печень и почки, богаты лизосомами и более других поглощают ЛС, поддающееся захвату лизосомами.

Среди клеток головного мозга плотность лизосом выше в нейронах, чем в астроцитах, а ослабление захвата лизосомами может способствовать усилению воздействия ЛС на поверхность рецепторов клеток. Взаимное ингибирование процесса захвата ЛС лизосомами приводит к повышению их концентрации в плазме крови, что больше всего повлияет на ткани с низкой плотностью лизосом (например, сердца). Такое взаимодействие способствует усилению кардиотоксического действия ЛС

(например, при одновременном назначении тиоридазина и антидепрессантов).

Метаболизм. К системе, метаболизирующей ЛС, относятся цитохром P450, монооксигеназы (N-ацетилтрансфераза, дигидропиримидин-дегидрогеназа, тиоприн-метилтрансфераза и др.), уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УГТ), цитохром С-редуктазы. В результате окислительных реакций происходит образование полярных групп и метаболитов. Важная роль в окислительных процессах принадлежит цитохрому P450, количество которого увеличивается при приёме ЛС и уменьшается при заболеваниях печени.

Система иитохрома Р450 (СҮР)

В настоящее время система микросомального окисления цитохрома Р450 представляет особый интерес для фармакологии и относится к числу наиболее интенсивно изучаемых ферментов. В конце 50-х годов XX в. была описана универсальная гемсодержащая монооксидаза - фермент, по химической природе простетической группы. Т.Омура и Р.Сато в 1964 г. обнаружили, что комплекс восстановленного гемопротеина с окисью углерода имеет характерный максимум при 450 нм, что и определило название фермента (Р450).

В настоящее время известно более 150 различных Р450, обнаруженных у животных, растений, грибов и бактерий (кроме строго анаэробных). Все цитохромы Р450 высших организмов являются мембранными ферментами. В эволюционном плане наиболее древней является бактериальная монооксидаза. На промежуточной стадии эволюционной лестницы стоит митохондриальная гидроксилазная система надпочечников и на самой высокой ступени эволюционной лестницы стоит монооксигеназная система микросом печени.

Р450 играют важную роль в окислении многочисленных соединений, как эндогенных (стероиды, желчные кислоты, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, биогенные амины), так и экзогенных - ксенобиотиков (ЛС, яды, продукты промышленного загрязнения, пестициды, канцерогены, мутагены). Классификация ферментов системы СҮР была принята в 1996 г. Три знака после аббревиатуры обозначают семейство, подсемейство и конкретный фермент. К концу 90-х гг. было известно более 480 генов, кодирующих изоформы цитохрома Р450 с различной субстратной специфичностью и различными механизмами регуляции экспрессии. Каждая идентифицированная изоформа цитохрома

Р450 кодируется отдельным геном. Гены цитохромов Р450 распределены, по крайней мере, среди нескольких хромосом. Человеческие цитохромы Р450, отвечающие за метаболизм ЛС, принадлежат к семействам I, II или III (см. табл. 1).

Изоформы цитохрома Р450 у млекопитающих можно разделить на две группы: изоформы, участвующие в биосинтезе стероидов (в надпочечниках, молочных железах, яичниках) и изоформы, способные метаболизировать липофильные ксенобиотики (в органах, принимающих участие в детоксикации экзогенных чужеродных веществ: печень, лёгкие, почки, кожа). Последняя группа изоформ цитохрома Р450 может быть индуцирована при введении определённых ксенобиотиков. Система Р450 принимает участие во многих процессах обмена веществ (биосинтез стероидных гормонов, желчных кислот и эйкозаноидов), в образовании ненасыщенных жирных кислот, катализирует расщепление веществ разного типа, вместе с флавопротеинами образует энзиматические комплексы - флавоэнзимы.

В печени, в железах, продуцирующих стероидные гормоны, и в других органах встречаются разные формы фермента Р450. Субстратная специфичность фермента печени невелика. Наиболее эффективно он катализирует окисление неполярных соединений с алифатическими или ароматическими кольцами. К ним относятся эндогенные субстраты организма, например стероидные гормоны, а также ЛС, инактивирован-

Таблица 1. Клинически важные P450 протеины и их возможные индукторы

	·	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
Ген	Протеины	Возможные индукторы	
IA2	HLd, P450PA	Курение; пища, жаренная на древесном угле	
IIC	P450mp, P450mp, P450meph, P450-8, HM-3	Не идентифицированы	
IID	P450DB, P450bufl	Не идентифицированы	
IIE1	HLj, P450ALC	Этанол, изониазид	
IIIA	HLp, P450NF, HFLa, HLp2, HLp3, HPCN1, HPCN3, P450hA7, HM-1, HM-2	Рифампицин, дексаметазон, кортизол, противоэпилептические средства (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин)	

ные путём модификации. Превращение этилового спирта в печени также катализирует фермент P450 («микросомальная система окисления этанола»). Поскольку цитохром P450 играет ключевую роль в I фазе метаболизма ЛС и каждый изофермент цитохрома P450 может катализировать метаболизм не одного, а нескольких ЛС, подходящих ему по структуре, создаются условия для взаимодействия ЛС, одновременно поступающих в человеческий организм.

Всего идентифицировано более 50 ферментов СҮР человека, из которых одиннадцать ответственны за метаболизм большинства ЛС (см. приложение 1). Отдельные ЛС имеют высокий аффинитет к определённому энзиму СҮР, но большинство окисляются несколькими ферментами. На каждый фермент Р450 влияют генетические, конституциональные и средовые факторы [386]. Генетическая изменчивость обусловливает различия в количестве и активности конкретных энзимов СҮР. Фармакогенетический полиморфизм присутствует более чем у 1% населения, формирует разные фенотипы и имеет большое клиническое значение, т.к. следствием его может быть токсичность или неэффективность ЛС [284].

Выделяют 4 статуса генетически детерминированного метаболического фенотипа:

- extensive (fast) metabolizers (быстрые метаболизанты), бо́льшая часть населения, люди, имеющие нормальную активность энзимов (2 формы ферментов). В клиническом аспекте это пациенты стандартных терапевтических доз с предсказуемой реакцией на ЛС;
- intermediate metabolizers (промежуточные метаболизанты), пациенты, имеющие одну активную форму энзима;
- poor (slow) metabolizers (медленные метаболизанты), люди с дисфункциональными или с неактивными формами энзимов, вследствие чего концентрация ЛС в плазме крови может возрастать в 5-10 раз. С другой стороны, терапевтический эффект пролекарственных соединений, зависящий от превращения в активный метаболит, у этой группы людей может быть выражен меньше.
- ultra-extensive (rapid) metabolizers (сверхинтенсивные метаболизанты), люди с дупликацией генов, имеющие три и более форм энзимов и ускоренный лекарственный метаболизм, в результате чего лечебный эффект снижается или полностью отсутствует.

Наоборот, высокая скорость метаболизма может приводить к интоксикации при назначении пролекарственного препарата. Пожилой возраст,

различные заболевания печени и почек могут снижать метаболический фенотип вплоть до poor(slow) metabolizers.

Индукция и ингибирование ферментов системы цитохрома P450 [378]

Ферменты системы СҮР могут быть индуцированы или ингибированы различными ЛС или биологическими веществами [133, 151, 156, 337]. Свойство индуцироваться присуще, в первую очередь, ферментам СҮР1А2 и СҮР3А4, что приводит к увеличению содержания либо повышению их активности. ЛС - субстрат для фермента - метаболизируется быстрее и эффективность его снижена. Подобно ситуации при сверхбыстром метаболизме, пролекарственный препарат быстро активируется и концентрация активного деривата может достигать токсического уровня. Индукция ферментов развивается и достигает плато в течение 1-3-х недель, и как скорость, так и степень её трудно предсказать.

При повторных попаданиях субстрата-индуктора в организм количество соответствующих СҮР-ферментов быстро возрастает, а содержание субстрата там уменьшается с каждым разом всё быстрее, что приводит к уменьшению эффективности лекарств. Вообще говоря, индукторы ферментов СҮР не многочисленны. К индукторам СҮР1А2 относятся: курение табака, пищевые продукты (брюссельская капуста, брокколи), пища, приготовленная на гриле, ЛС (барбитураты, антиконвульсанты, омепразол). Индукторами СҮР2В6, СҮР2С8, СҮР2С9 и СҮР2С19 являются антиконвульсанты и барбитураты. Наиболее значимыми считаются индукторы СҮР3А4: противовирусные, антиконвульсанты, барбитураты, гипогликемические, глюкокортикоиды, противотуберкулёзные, рифампицин, настойка зверобоя. Примером индукции может служить сниженная эффективность галоперидола после назначения карбамазепина. Рифампицин ускоряет выведение из организма ингибиторов протеаз.

Ингибирование СҮР-ферментов - наиболее распространённый механизм, который вызывает потенциально опасные типы лекарственных взаимодействий. Большинство ингибиторов ферментов действуют на конкретный фермент. В противоположность индукции начало и конец ингибирования ферментов зависит от концентрации ингибитора в плазме крови и, следовательно, от периода полувыведения. ЛС с коротким периодом полувыведения вызывают быстрое игибирование, но эффекты после прекращения их приёма будут кратковременными. Ингибирование ЛС фермента СҮР может также привести к кумуляции в организме ЛС,

метаболизирующихся этим путём, и развитию токсических эффектов у отдельных пациентов. Изредка ингибирование является бесконкурентным и ингибитор необратимо связывается с СҮР-ферментом, образуя неактивный комплекс (см. приложение 2).

Есть также другой вид взаимодействия ЛС, который происходит в системе цитохрома P450: конкуренция ЛС за то, чтобы быть расщеплёнными одним энзимом (эффект «подавления P450»). Ингибиторы протеаз - пример ЛС, конкурирующих с другими ЛС из-за нескольких разных энзимов P450, чтобы быть разрушенными и метаболизированными. Ингибиторы протеаз метаболизируются первыми, и любое другое ЛС вынуждено «ждать», чтобы быть выведенным из организма, пока энзимы P450 не закончат работу с ингибиторами протеаз. А пока ЛС не выведено из организма, уровень его содержания в организме растёт всё больше и больше.

В отличие от ферментной системы цитохрома Р450 уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазам (УГТ) уделялось меньше внимания и до сих пор фармакологическая значимость этого типа взаимодействия остаётся недостаточно изученной. УГТ ответственны за метаболизм многих анксиолитиков, антидепрессантов, нормотимиков, антипсихотических средств [239]. К индукторам УГТ относят карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин. Ингибиторами УГТ являются амитриптилин, хлорпромазин, кломипрамин, диазепам, лоразепам, нитразепам, препараты вальпроевой кислоты, циклоспорин.

В настоящее время всё больше внимания уделяется роли транспортных белков в распределении и достижении клинического эффекта ЛС. Р-гликопротеин является представителем подсемейства АТФ-связывающего кассетного переносчика, это своего рода выкачивающий насос, способный переносить различные соединения из внутриклеточного пространства во внеклеточный матрикс. Транспортный белок Р-гликопротеид расположен на поверхности эпителиальных клеток тонкой кишки, в мембране желчных канальцев печени, в проксимальных канальцах почек и эпителиальных клетках, входящих в состав гематоэнцефалического и гематотестикулярного барьеров. Он осуществляет транспорт многих структурно различных ЛС и влияет на различные пути их биотрансформации: всасывание, распределение и выделение [264]. Р-гликопротеин, содержащийся в стенке тонкого кишечника, ограничивает абсорбцию и снижает эффективное всасывание ЛС путём переноса их снова в просвет

кишечника. В тканях печени и почек Р-гликопротеин способствует выделению ЛС из кровяного русла соответственно в желчь и мочу. Кроме того, входя в состав гематоэнцефалического и гематотестикулярного барьеров, Р-гликопротеин уменьшает проникновение ЛС в головной мозг и яички. Подобно ферментам системы цитохрома Р450, Р-гликопротеин может индуцироваться или ингибироваться многими ЛС. К индукторам Р-гликопротеина относятся дексаметазон, морфин, фенобарбитал, настойку зверобоя, рифампицин. Ингибиторами Р-гликопротеина являются: амиодарон, верапамил, хинидин, аторвастатин, амитриптилин, хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол, циклоспорин, эритромицин, ритонавир. В экспериментальных моделях на животных при ингибировании Р-гликопротеина концентрация определённых ЛС повышается в десятки и сотни раз. Например, дигоксин в организме человека не подвергается метаболизму и экскретируется в неизменённом виде через почки и с желчью. При одновременном назначении ингибиторов Р-гликопротеина (верапамил, амиодарон) концентрация дигоксина в плазме увеличивается на 50-300%. Это может происходить в результате ингибирования экскреции дигоксина через кишечник, почки или печень и часто приводит к симптомам дигиталисной интоксикации. Другим примером опасного лекарственного взаимодействия могут быть симптомы угнетения центральной нервной системы при совместном назначении лоперамида (опиоидного производного, не проникающего через гематоэнцефалический барьер) и хинидина (ингибитора Р-гликопротеина).

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрировано свыше 17000 наименований ЛС. Все 3 звена (болезнь - пациент- лекарство) необходимо учитывать современному врачу- лечебнику, работающему в окружении невиданного количества продукции фарминдустрии, чтобы избежать нежелательных эффектов фармакотерапии. Сложные фармакокинетические и фармакодинамические факторы могут привести к жизнеугрожающим осложнениям при лечении практически любыми ЛС. Самым опасным осложнением лекарственной терапии является внезапная смерть (ВС). Поиск предикторов ВС является приоритетным направлением современной кардиологии.

ГЛАВА 3. КАНАЛОПАТИИ СЕРДЦА

В настоящее время описаны три наследственных синдрома, в этиологии которых ведущая роль отводится мутациям в генах, кодирующих ионные каналы сердца. Это - синдром удлинённого интервала QT, синдром Бругада и синдром укороченного интервала QT [123], которые являются клинико-электрокардиографическими синдромами, характеризующимися повышенным риском жизнеугрожающих желудочковых аритмий и фибрилляции желудочков у индивидов со структурально не изменённым сердцем. Научно-практический интерес к этим каналопатиям, как к предикторам внезапной кардиогенной смерти, в настоящее время чрезвычайно высок. Внезапная кардиогенная смерть является одной из ведущих причин смертности в развитых странах, частота её составляет 15-20% всех ненасильственных случаев смерти, приблизительно 20% инцидентов внезапной смерти отмечаются у лиц с анатомически здоровым сердцем и остаются необъяснимыми [439]. Генетические изменения при каналопатиях сердца представлены в табл. 2.

С точки зрения электрофизиологических основ, общим для всех трёх синдромов является усиление трансмуральной дисперсии реполяризации до порогового значения, необходимого для развития механизма повторного входа, что и приводит к развитию жизнеугрожающих желудочковых аритмий [86]. Все три синдрома клинически проявляются синкопальными состояниями, эпилептиформными тонико-клоническими судорогами, желудочковыми тахикардиями типа «пируэт» («torsade de pointes») и опасны повышенным риском внезапной смерти.

Синкопы очень трудно отличить от эпилептических припадков, поскольку в 90% случаев при синкопальных состояниях в период утраты сознания отмечаются миоклонические и другие проявления, напоминающие иктальные. Поэтому часто таких пациентов трактуют как больных с эпилепсией, истерией. Схожесть клинической картины синкопальных состояний при кардиологической и психиатрической патологии и реальные трудности дифференциальной диагностики эпиприпадков, когда кардиологи «буквально вырывают своих больных из рук эпилептологов», диктуют необходимость широкого ознакомления врачей разных специальностей (и в том числе психиатров) с этой, относительно новой темой кардиологии. К анамнестическим признакам, позволяющим заподозрить эпилептический приступ, относятся прикус языка, наличие ауры, постприступная спутанность и очаговые неврологические симпто-

мы. Синкопальные состояния кардиального генеза возникают, как правило, на высоте психоэмоциональной или физической нагрузки (синдром удлинённого интервала QT) или вследствие усиления вагусных влияний (синдром Бругада). Для них характерны предвестники (внезапная общая

Таблица 2. Генетические изменения при наследственных аритмогенных заболеваниях

Нарушение	Заболевание	Ген	Протеин	Ионный канал	МД
	LQT1	KCNQ1	KvLQT1	IKs канал α-субъединица	УФ
IKs	LQT5	KCNE1	MinK	IKs канал β-субъединица	УФ
IKS	НФП	KCNQ1	KvLQT1	IKs канал α-субъединица	ΑФ
	SQT2	KCNQ1	KvLQT1	IKs канал α-субъединица	ΑФ
	LQT2	KCNH2	HERG	IKr канал α-субъединица	УФ
IKr	LQT6	KCNE2	MiRP1	IKr канал β-субъединица	УФ
	SQT1	KCNH2	HERG	IKr канал α-субъединица	ΑФ
	LQT3	SCN5A	Nav1,5	INa канал	ΑФ
INa	СБ	SCN5A	Nav1,5	INa канал	УФ
	НПС	SCN5A	-	INa канал	УФ
	CA	KCNJ2	Kir 2,1	IK1 канал	-
IK1	SQT3	KCNJ2	Kir 2,1	IK1 channel	ΑФ
	LQT4	ANK2	Ankyrin B	Ankyrin	-

здесь и далее, LQT - синдром удлинённого интервала QT, SQT - синдром укороченного интервала QT, НФП - наследственная фибрилляция предсердий, СБ - синдром Бругада, НПС - нарушения проводимости серда, СА - синдром Андерсена, МД - молекулярный дефект, УФ и АФ - угнетение и активация функции

тельно высокий риск возникновения веретенообразной желудочковой

тахикардии «torsade de pointes» (ВЖТ) - см. табл. 3.

слабость, головокружение, потемнение в глазах, сердцебиение, тяжесть за грудиной, потливость, одышка) и быстрое, без амнезии и сонливости, восстановление сознания. Также отсутствуют изменения личности, характерные для больных эпилепсией. Наконец, различные состояния, заболевания, лекарственная терапия могут приводить к нарушениям функционирования ионных каналов сердца, что необходимо оценивать как возрастание риска грозных кардиоваскулярных осложнений лекарственной терапии, включая внезапную смерть.

Проблеме безопасности психотропной терапии в настоящее время уделяется большое внимание [72, 73]. Частота негативных кардиоваскулярных эффектов при лечении нейролептиками, антидепрессантами, антиконвульсантами, нормотимиками достигает 75% [129]. Стандартизованные коэффициенты смертности среди лиц с психическими расстройствами вследствие всех причин смерти в 1,7 раза выше среди мужчин и в 1,3 раза - среди женщин даже после учёта случаев самоубийства, а для шизофрении - в 2 раза выше как среди мужчин, так и среди женщин. Душевнобольные имеют достоверно более высокий риск внезапной смерти при деменции, шизофрении, депрессии. Случаи внезапной смерти составляют примерно 5% всех случаев смерти в условиях психиатрического стационара [331].

Ретроспективный анализ 90000 историй болезни больных шизофренией, проведённый S.Hennessy et al (2002), выявил повышенный риск остановки сердца и желудочковых аритмий у пациентов психиатрического профиля по сравнению с общей популяцией. В сравнительном исследовании A.Herxheimer, D.Heily (2002) показано 2-5 кратное увеличение частоты внезапной смерти у пациентов с шизофренией в сравнении с двумя другими группами (больные глаукомой и псориазом). По данным исследования результатов аутопсии в случаях смерти при отсутствии структурных изменений в сердце у половины психически больных прежде не было никаких кардиологических симптомов [147], следовательно, в большинстве случаев смерть наступает вследствие аритмий. В серии многочисленных публикаций доказана связь между назначением психотропных препаратов и жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями (такими как «torsade de pointes»), предикторами внезапной смерти.

Большинство психотропных препаратов, широко используемых в клинической практике, относятся к классу В (по классификации W.Haverkamp et al. 2000), т.е. на фоне их применения имеется относи-

Таблица 3. Классификация лекарственных препаратов по их потенциальной

возможности вызывать ВЖТ

Класс	Риск ВЖТ	Описание
A	высокий	Увеличение продолжительности ПД и индуцирование ранней постдеполяризации доказано при применении препарата в терапевтической дозе; доказана связь возникновения ВЖТ при использовании препарата в терапевтической дозе без сочетания с другими препаратами, удлиняющими QT, и/или гипокалиемией
В	средний	Увеличение продолжительности ПД и индуцирование ранней постдеполяризации доказано при применении препарата в бо́льшей дозе или в нормальной, но в сочетании с препаратами, ингибирующими метаболизм (например, цитохрома Р450); случаи возникновения ВЖТ связаны с применением препарата на фоне ингибиторов метаболизма и/или при наличии факторов риска возникновения ВЖТ
С	низкий	Увеличение продолжительности ПД и индуцирование ранней постдеполяризации доказано при применении препаратов в очень большой дозе; данный эффект возникает только при значительной передозировке препарата; случаи ВЖТ зарегистрированы, однако чёткая их связь с приёмом препарата не доказана
D	сомни- тельный	Препараты, блокирующие ионные каналы in vitro; увеличение интервала QT в рандомизированных исследованиях не доказано; случаи ВСЖ могут регистрироваться, но их связь с приёмом препарата сомнительная.

Одной из причин внезапной смерти в условиях современной психофармакотерапии считают лекарственно-индуцированные каналопатии сердца: синдром удлинённого интервала QT и синдром Бругада [366].

Выделяют группу индивидуального риска кардиоваскулярных осложнений при лечении психотропными препаратами. Это лица пожилого возраста, пациенты с сердечно-сосудистой патологией (заболевания сердца, аритмии, брадикардия менее 50 ударов в минуту), с синкопальными состояниями в анамнезе, с синдромом удлинённого интервала QT и синдромом Бругада (врождённым или приобретённым), с электролитным дисбалансом (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагнеземия, гипоцинкемия), с низким уровнем метаболизма, с дисфункцией автономной нервной системы, с выраженными нарушениями функций печени и почек, с сопутствующей терапией лекарственными средствами, блокирующими калиевые, натриевые или кальциевые каналы сердца и/или ингибирующими СҮР, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы и Р-гликопротеин.

Синдром удлинённого интервала QT (Long QT syndrome - LQTS)

Интервал QT отражает электрическую систолу желудочков (время в секундах от начала комплекса QRS до конца зубца Т). Его продолжительность зависит от пола (у женщин QT длиннее), возраста (с возрастом QT удлиняется) и частоты сердечных сокращений (обратно пропорционально). Интервал QT несколько удлиняется в ночное время суток и у женщин во время первой половины менструального цикла (созревание фолликула / фаза пролиферации).

В рамках интервала QT выделяют интервалы Q-Tpeak (QTp) и Треак-Tend. Интервал QT реак измеряется от начала комплекса QRS до вершины зубца Т. Он соответствует абсолютному рефрактерному периоду. Реполяризация эпикарда совпадает с пиком зубца Т. Активация эпикарда левого желудочка, которая возникает при двухкамерной стимуляции, может индуцировать развитие тахикардии типа «пируэт» при удлинении интервала QT. Вторая часть зубца Т соответствует относительному рефрактерному периоду (или уязвимому периоду). Интервал Треак-Tend (Тр-Te) представляет собой индекс трансмуральной дисперсии реполяризации (ТДР). Зубец Т свидетельствует об окончании фазы желудочковой реполяризации и является символом ТДР в желудочках. Реполяризация М-клеток, реполяризирующихся последними, совпадает с окончанием зубца Т. Таким образом, длительность ПД в наибо-

лее длинных М-клетках определяет продолжительность интервала QT. Удлинённый интервал QT и повышенная дисперсия QTc указывают на повышенную негомогенность желудочковой реполяризации, которая в свою очередь отвечает за развитие аритмических событий у пациентов с синдромом удлинённого интервала QT, ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, застойной сердечной недостаточностью и гипертрофической кардиомиопатией.

В норме зубец Т является асимметричным с медленным подъёмом и быстрым спуском. При сердечных заболеваниях зубец Т имеет тенденцию к симметричности. Эта симметричность объясняется повышением дисперсии региональной реполяризации сердечной мышцы. На развитие зубца Т влияют трансмуральный и верхушечно-базальный градиенты, возникающие в результате разницы длительности реполяризации между эпикардом, М-клетками и эндокардиальными клетками, а также более положительным плато ПД М-клеток. Усиление указанных процессов приводит к гетерогенности и патологическим изменениям точки Ј и зубца Т. Указанные процессы лежат в основе синдрома Бругада, синдромов удлинённого и укороченного интервалов QT. «своеобразный зубец U», наблюдающийся при приобретённом или врождённом LQTS, является, по-видимому, вторым компонентом прерванного зубца Т и его правильнее называть T2 вместо U. У пациентов с гипертензией и увеличением размеров левого желудочка повышается дисперсия QTpeak и QTend и не изменяется Тр-Те. Наиболее подходящим объяснением этому может послужить неоднородное удлинение длительности ПД в эпикарде, ведущее к повышению трансэпикардиальной дисперсии реполяризации без изменений минимального интервала QT. Имеется значительная корреляция между индексом массы левого желудочка и дисперсией QTpeak и отсутствие дисперсии QTend, так как при гипертрофии левого желудочка повышается как максимальный, так и минимальный интервалы QTend.

Для объективной оценки интервала QT в настоящее время пользуются корригированным (с поправкой на ЧСС) интервалом QT (QTc), определяемым по формулам Базетта и Фредерика.

Формула Базетта (Bazett) QTc =
$$\frac{Q}{\sqrt{R}}$$
 при RR <1000 мс

Формула Фредерика (Friderici) QTc =
$$\frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$
 при RR >1000 мс

В норме QTc составляет 340-450 мсек для женщин и 340-430 мсек для мужчин.

Историческая справка

В конце XIX - начале XX вв. описывались случаи внезапной смерти детей, страдающих синкопальными эпизодами, врождённой глухотой и кратковременными приступами, определёнными как эпилептические. В 1957 г. Anton Jervell и Fred Lange-Nielsen представили первое полное описание синдрома удлинённого интервала ОТ. Заболевание было названо Jervell-Lange-Nielsen syndrome (синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена) и включало семейную форму врождённой нейро-сенсорной глухоты, удлинённый интервал ОТ, частые синкопальные эпизоды и случаи внезапной смерти. Генетические исследования 90-ых годов XX века позволили выявить аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания и определить гены, ответственные за развитие синдрома. В 1963-1964 гг. C.Romano и O.Ward независимо друг от друга выявили у пациентов нарушения, идентичные описанным ранее Джервеллом и Ланге-Нильсеном, но без врождённой глухоты. Заболевание было названо Romano-Ward syndrome (синдромом Романо-Уорда). Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. Частота наследственного LQTS в настоящее время оценивается в 1:3000 - 1:5000 населения в европейской и американской популяциях, при этом синдром Романо-Уорда встречается, примерно, в 15 раз чаще. 32% больных не предъявляет жалоб и около 20% имеют отчётливую симптоматику. Известно, что LQTS опасен развитием фатальных желудочковых аритмий и фибрилляции желудочков. Риск внезапной смерти при врождённом LQTS в отсутствие адекватного лечения достигает 85%, при этом 20% детей умирают в течение года после первой потери сознания и более половины - в первое десятилетие жизни [352].

Этиопатогенез

В этиопатогенезе заболевания ведущая роль отводится мутациям в генах, кодирующих калиевые и натриевые каналы сердца. В настоящее время идентифицировано свыше 500 мутаций в десяти генах, ответственных за развитие клинических проявлений LQTS: KCNQ1 (KvLQT1; LQT1); KCNH2 (HERG; LQT2); SCN5A (Nav1.5; LQT3); ANKB (LQT4);

KCNE1 (minK; LQT5); KCNE2 (MiRP1; LQT6); KCNJ2 (LQT7 или синдром Андерсена), CACNA1C (Cav1.2; LQT8 или синдром Тимоти), CAV3 (Caveolin-3; LQT9), SCN4B (NaVB4, LQT10). Генетический диагноз верифицирует LQTS лишь в 25-30%.

Нарушение функционирования белков в ионных каналах волокон сердечной мышцы вызывает замедление выхода ионов калия из клетки или увеличение входящего кальциевого тока, что приводит к удлинению времени реполяризации желудочков и изменяет геометрию сокращения. Кроме того доказано, что у больных LQTS имеется врождённый симпатический дисбаланс (асимметрия иннервации сердца) с преобладанием левосторонней симпатической иннервации. И, наконец, имеют значения воспалительно-дегенеративное повреждение нервных структур сердца вследствие вирусной инфекции, тропной к нервному аппарату и вегетативным ганглиям (вирус простого герпеса и др.), а также самостоятельное дегенеративное поражение нервных элементов сердца (невриты, ганглиониты). В последние годы с LQTS были ассоциированы ещё два гена: CAV3, кодирующий кавеолин-3, и SCN4B, кодирующий NaVB4 (вспомогательная субъединица сердечного натриевого канала). Мутации обоих генов вызывают фенотип, подобный LQT3. Таким образом, 6 из 10 генов кодируют сердечные калиевые каналы, один - натриевый канал (SCN5A), один - субъединицу β-натриевого канала, один - кавеолин-3 и один - анкирин В, ответственный за фиксирование ионных каналов на клеточной мембране (см. табл. 4).

Стратификация риска внезапной смерти

Тяжесть течения заболевания определяется выраженностью функциональной недостаточности мутантного белка. В зависимости от генотипа, пола и значения QTc различают группы: высокого риска (>50%) - QT>500 мсек, LQT1 или LQT2 или LQT3 (мужчины); среднего риска (30-50%) QTc>500 мсек, LQT3 (женщины) или QTc<500 мсек, LQT2 (женщины) или LQT3 и низкого риска (<30%) QTc<500 мсек, LQT1 или LQT2 (мужчины). Кроме того, риск внезапной смерти увеличивается при синдроме Джервела-Ланге-Нильсена, случаях внезапной смерти у ближайших родственников, при QTc>500 мсек, при сопутствующей атриовентрикулярной блокаде 2:1, при частых эпизодах ВЖТ.

Электрофизиологические аспекты

Способность генных мутаций усиливать ТДР является основным аритмогенным субстратом при наследственной и приобретённой формах

Гены, ответственные за развитие LQTS

Таблица 4.

	Локализация	Ген	Белковый продукт	Клиническая форма
LQT1	11p15.5	KCNQ1	α-субъединица калиевого канала (IKs) (KvLQT1 или KCNQ1)	30-35% всех случаев
LQT2	7q35-36	KCNH2 (HERG)	α-субъединица калиевого канала (IKr) (HERG + MiRP1)	25-30% всех случаев, ингибиторы HERG
LQT3	3p21-24	SCN5A (hH1 Nav1.5)	α-субъединица натриевого канала (INa)	5-10% всех случаев СБ, ДКМП, НПС
LQT4	4q25-27	AnkB	Анкирин В	1% случаев
LQT5	21q21.1-22	KCNE1	β-субъединица калиевого канала (IKs) (MinK или KCNE1,+KvLQT1)	1% случаев
LQT6	21q22.1-22	KCNE2	β-субъединица калиевого канала (IKr) (MiRP1 или KCNE2+HERG)	1% случаев
LQT7	17q23.1-q24.2	KCNJ2 или Kir2.1	α-субъединица калиевого канала (IKr)	Andersen- Tawil syndrome
LQT8	12p13.3	CACNA1c	α-1С субъединица кальциевого канала L-типа (ICa-L)	Timothy's syndrome
LQT9	3p25	Caveolin 3	Т.н. «поздний» натриевый канал	1%, подобно форме LQT3
LQT10	11q23	SCN4B	β4-субъединица натриевого канала	1 наблюдение

LQTS [430]. Усиление дисперсии реполяризации и развитие триггерной активности, вызванной преждевременными постдеполяризационными потенциалами вызывают тахиаритмии ВЖТ, наблюдаемые при LQTS. В опытах на миокарде собак с артериальной перфузией были разработаны экспериментальные модели LQT1, LQT2, LQT3 и LQT7. На этих моделях продемонстрировано, что при первых трёх формах LQTS преимущественное удлинение ПД М-клеток может привести к удлинению интервала QT, а также к усилению ТДР, способствующей возникновению спонтанной или индуцированной ВЖТ [92].

Отличительным свойством М-клеток является более существенное удлинение их ПД по сравнению с клетками эпи- и эндокарда в ответ на снижение ЧСС. Эта характеристика М-клеток возникает вследствие замедления реполяризирующего тока на протяжении 2-й и 3-й фазы ПД, что объясняется снижением тока IKs, повышением позднего тока INa, а также более усиленным INa-Ca, по сравнению с эпи- и эндокардиальными клетками. Описанные ионные различия сенсибилизируют М-клетки к разнообразным фармакологическим и физиологическим воздействиям. Агенты, блокирующие IKr, IKs или стимулирующие поздние ICa или INa, вызывают более выраженное удлинение ПД М-клеток, чем эпи- или эндокардиальных клеток. Экспериментальные модели, симулирующие врождённые клинические синдромы, в отношении удлинения интервала QT, морфологии зубца T, зависимости интервала QT от ЧСС, также внесли ценный вклад в выяснение механизмов влияния симпатической нервной системы.

Блокада IKs с использованием кроманола симулирует LQT1. Эта блокада приводит к гомогенному удлинению реполяризации и рефрактерности миокарда желудочковой стенки и не индуцирует аритмий. При добавлении к кроманолу изопротеренола происходит укорочение ПД эндо- и эпикарда, но при этом не удлиняется ПД М-клеток, что приводит к значительному увеличению ТДР и развитию спонтанной или индуцированной тахикардии ВЖТ. Указанные изменения определяют характеристики LQT1: зубец Т с широким основанием и удлинённый интервал QТ. Развитие ВЖТ под влиянием β-адренергической стимуляции в экспериментальной модели указывает на высокую чувствительность врождённого LQTS (особенно LQT1) к симпатической стимуляции. Для симуляции LQT2 (наиболее частой формы лекарственно-индуцированного LQTS) был использован блокатор IKr - d-соталол. Вследствие удлинения

ПД М-клеток и 3-й фазы ПД всех трёх типов клеток, возникает зубец Т сниженной амплитуды, удлинённый интервал QT, значительная ТДР, спонтанное и индуцированное возникновение ВЖТ. При добавлении гипокалиемии возрастает амплитуда сниженного зубца Т и появляется его зазубренность и раздвоенность (как при синдроме LQT2). При этом изопротеренол ещё более усиливает ТДР, тем самым увеличивая возможность появления ВЖТ.

Для симулирования LQT3 используется anemone toxin - arent, усиливающий поздний INa. ATX-II значимо удлиняет интервал QT, задерживает начало зубца Т (иногда его уширяет) и приводит к выраженному усилению ТДР вследствие удлинения ПД М-клеток. По-видимому, избирательное удлинение ПД лишь М-клеток под влиянием ATX-II наступает потому, что эти клетки имеют более выраженный поздний ток натрия. ATX-II в значительной степени замедляет начало зубца Т, так как действует на ПД в эпи- и эндокарде. Поэтому при синдроме LQT3 зубец Т появляется относительно поздно (имеет место удлинённый изоэлектрический сегмент ST). Кроме того, при LQT3 интервал QT зависит от ЧСС и при её замедлении может развиваться ВЖТ. В-адренергическая стимуляция под влиянием изопротеренола снижает ТДР, так как ПД М-клеток укорачивается в большей степени, чем ПД эпи- и эндокардиальных клеток, и при этом снижается частота возникновения ВЖТ. Пропранолол, имеющий благоприятный эффект в экспериментальных моделях LQT1 и LQT2, при модели LQT3 проявляет обратный эффект - усиливает ТДР и вызывает аритмические осложнения.

Интересно, что, как в экспериментальных, так и в клинических моделях, ответ на симпатическую активацию имеет различия при LQT1 и LQT2. При LQT1 β-адренергическая стимуляция приводит к повышению ТДР, особенно выраженной на протяжении первых минут. Частота возникновения ВЖТ возрастает как в начальном периоде, так и на протяжении стабильного периода. При LQT2 изопротеренол приводит лишь к преходящему (около 2 минут) усилению ТДР, и риск возникновения ВЖТ возрастает лишь на короткое время. Эти различия во временных параметрах могут объяснять значительную разницу в вегетативной активности и генспецифических триггерных механизмах для различных типов LQTS.

Клиническая картина заболевания

В клинической картине заболевания доминируют приступы потери сознания (синкопе), связь которых с эмоциональным (гнев, страх, резкие

звуковые раздражители) и физическим стрессом (физическая нагрузка, плавание, бег) подчёркивает важную роль симпатической нервной системы в патогенезе LQTS. Продолжительность потери сознания составляет в среднем 1-2 минуты и в половине случаев сопровождается эпилептиформными, тонико-клоническими судорогами с непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией.

Синкопальные состояния при LQTS обусловлены развитием полиморфной (веретенообразной, двунаправленной) желудочковой тахикардии типа «пируэт». Французский кардиолог F.Desserte (1966) впервые описал полиморфную желудочковую тахикардию у больного с удлинённым интервалом QT, перешедшую в фибрилляцию желудочков с последующей остановкой сердца, и назвал её «torsades de pointes» (с франц. «пируэт»). «Torsades de pointes» (франц.) или «twisting of the pointes» (англ.) называют ещё «сердечным балетом», «хаотической тахикардией», «желудочковой анархией», «сердечным штормом», что, по сути, является синонимом остановки кровообращения. ВЖТ - неустойчивая тахикардия (общее количество QRS комплексов при каждом приступе колеблется от 6 до 25-100), склонная к рецидивам (уже через несколько секунд или минут приступ может повториться) и переходу в фибрилляцию желудочков (относится к жизнеугрожающим аритмиям). К другим электрофизиологическим механизмам внезапной кардиогенной смерти пациентов с LQTS относят электромеханическую диссоциацию и асистолию.

У некоторых форм LQTS существуют характерные клинические особенности [283]. Так, синкопальные состояния при LQTS1 провоцируются, преимущественно, симпатической стимуляцией (68%), вызванной физической и психо-эмоциональной нагрузкой. Приступы при LQTS2 возникают при эмоциональном стрессе, страхе (49%), резком звуковом раздражителе (22%), при физических упражнениях (29%), во сне (22%), у женщин в послеродовом периоде. Для LQTS3 характерен очень высокий риск аритмий во время покоя, сна или при выраженной брадикардии. При скудной (по сравнению с LQTS1 и LQTS2) симптоматике у пациентов с LQTS3 отмечается большая летальность. Для LQTS4 типичен целый ряд аритмий (катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, дисфункция синусового узла, брадикардия). Кроме того, QTc может иметь нормальные значения.

LQTS7 (Andersen-Tawil syndrome) впервые описан E.D.Andersen в 1971 г. и дополнен R.Tawil в 1994 г. Синдром чаще встречается у женщин

и включает в себя 3 группы признаков: калий-зависимый периодический (пароксизмальный) паралич; различные дисморфии: низкий рост, сколиоз, клинодактилия (деформация одного или нескольких пальцев), гипертелоризм (ненормальное увеличение расстояния между парными органами), микрогнатия (малые размеры верхней челюсти), широкий лоб, низко прикреплённые и ротированные назад уши; желудочковые нарушения ритма (частая желудочковая экстрасистолия, мономорфная ЖТ, ВЖТ, ФЖ). Жизнеугрожающие желудочковые аритмии достаточно редки. Примерно у половины пациентов обнаруживаются мутации в гене КСNJ2. Диагноз ставится при наличии 2 из 3 признаков.

LQTS8 (Timothy syndrome) - синдром подробно описан K.W.Timothy в 2004 г. Это редкое наследственное заболевание, для которого характерны удлинение интервала QT, фатальные аритмии, нарушения функции различных органов, мембраны между пальцами рук и ног, врождённая кардиомиопатия, иммуннодефицит, гипогликемия, различные врождённые аномалии и аутизм.

LQTS10 - нарушение функционирования β4-субъединицы натриевого канала непосредственно связано с аритмогенезом. Описан случай LQTS10, включающий выраженное удлинение интервала QTc >600 мсек, фатальную брадикардию и атриовентрикулярную блокаду 2:1.

Приведем клинический пример. Больная К., 34 года, неоднократно находилась на лечении в СПбПБ №1. Одна из госпитализаций с 20.05.2004 по 4.06.2004 с диагнозом: Органическое заболевание головного мозга (черепно-мозговая травма + болезнь Фара) с интеллектуально-мнестическим снижением, изменением личности, аффективной неустойчивостью и судорожным синдромом. Поступила для коррекции терапии из-за учащения припадков по направлению Невского ПНД. Из анамнеза жизни: родилась в срок, с рождения отмечались множественные пороки развития. Наследственность отягощена алкоголизмом отца. С 7 лет страдает судорожными припадками после черепно-мозговой травмы, когда отец ударил её чайником по голове. По поводу черепно-мозговой травмы лечилась в неврологическом отделении. С тех пор появились генерализованные судорожные припадки, сначала 1-2 раза в месяц, с последующим учащением до 2-3 раз в день.

Обследовалась в ВМА имени С.М.Кирова: компьютерная томография от 26.11.1993 - в белом веществе полушарий мозга, полушарий мозжечка, базальных ядрах определяется выраженное обызвествление

(120-277Н) диффузного характера. Желудочки мозга не выражены. Субарахноидальные пространства лобно-теменной области расширены за счёт уменьшения объёма вещества мозга. Плотные показатели серого вещества в пределах нормы. Заключение: Диффузное обызвествление белого вещества мозжечка, базальных ядер, полушарий мозга. Атрофия мозга. КТ-признаки церебрального арахноидита. Следует дифференцировать с наследственными заболеваниями. Больной поставлен диагноз: болезнь Фара. Со 2 по 18 апреля 1997 г. проходила лечение в ВМА имени С.М.Кирова по поводу болезни Фара.

Поступила с жалобами на головные боли в левой половине головы, эпизоды потери сознания, сопровождавшиеся судорожными подёргиваниями в руках и ногах. В неврологическом статусе: слабость конвергенции, горизонтальный нистагм, сглаженность правой носогубной складки. В позе Ромберга покачивается. Сухожильные рефлексы D=S, низкие, брюшные отсутствуют. Тонус мышц повышен. Больная амимична, эмоиионально лабильна. Умеренно снижены когнитивные функции. Проведены обследования. ЭЭГ от 4.04.1997: грубо нарушенная ЭЭГ с диффузной брадиритмией, доминированием θ -ритма, диффузно по всем областям, короткими билатеральными синхронными вспышками д-волн, непостоянной межполушарной асимметрией d>s в височных областях в покое и при функциональных пробах. УЗИ брюшной полости от 6.05.1997: тазовая дистопия правой почки, хронический правосторонний пиелонефрит, вторично-сморщенная правая почка? Признаки хронического калькулёзного холецистита. Многократно лечилась в психиатрических больницах, в 18-летнем возрасте оформлена инвалидность 2 группы, в настоящее время - бессрочно.

Настоящее ухудшение состояния отмечается последние 2-3 месяца, когда появились эпизоды «скованности, чувство скручивания конечностей», изменения сознания, когда больная не понимала, где находится, что делать. Такие состояния длились по 1-2 минуте, с частотой до 3-4 раз в сутки. Стала злобной, взрывчатой, не может успокоиться. Ухудшилась память. При поступлении охотно беседовала с врачами, держалась без чувства дистанции, речь невнятная, в силу заикания косноязычная. Настроение было с оттенком эйфоричности. Личность эгоцентричная. Мышление конкретное, ригидное. Память диффузно снижена. Критика к состоянию формальная. За время пребывания в отделении больших генерализованных припадков не было, хотя была

осуществлена смена терапии бензонала на депакин-хроно в дозе 450 мг/сутки. Получала также терапию аминалоном, пантогамом, витаминами. На этом фоне отмечалась некоторая раздражительность, в связи с чем к лечению был добавлен неулептил 2 мг/сутки. Малых эпилептических припадков, состояний изменения сознания также не наблюдалось. Была спокойна с окружающими, тепло общалась с мужем на свиданиях. Выписана по просьбе мужа для дальнейшего лечения в ВМА. На ЭКГ от 25.05.2004 (рис. 15): небольшая синусовая тахикардия с частотой 93 в минуту. Отчётливые диффузные изменения миокарда. Клинически значимое удлинение интервала QTc=513 мсек.

Характерен внешний вид пациентки: низкий рост, непропорциональное телосложение, короткие относительно туловища конечности, маленькие фаланги пальцев рук и ног, широкий лоб, низко прикреплённые

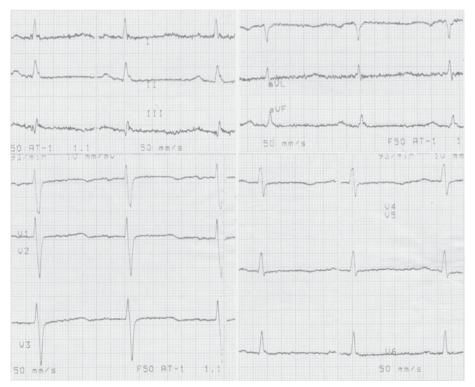


Рис. 14. Удлинение интервала QT у больной К. с синдромом Андерсена? Болезнь Фара? (объяснение в тексте).

уши, широко расставленные глаза. Осмотрена окулистом: катаракта обоих глаз. На наш взгляд, пациентка диагностически очень интересна. Несомненно, её заболевание имеет наследственный (врождённый) характер. Болезнь Фара (Fahr disease), цереброваскулярный идиопатический кальциноз - редкое заболевание, характеризующееся кальцинозом стенок сосудов головного мозга, множественными петрификатами в области базальных ганглиев, хвостатого ядра и зубчатых ядер мозжечка (так называемые, «мозговые камни» на рентгеновских снимках). Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинически дебютирует обычно в среднем возрасте (на 3-5-м десятилетии жизни) симптомами утомляемости, шаткости походки, медленной или невнятной речи, непроизвольных движений, мышечных судорог, эпилептиформных припадков. Психопатологические проявления болезни Фара варьируют от лёгкого снижения памяти и концентрации внимания до деменции и психоза и характеризуются медленно прогрессирующим течением. Судорожные припадки у больной К. начались в возрасте 7 лет, диагноз: «Болезнь Фара» также выставлен в раннем возрасте (18 лет), что не типично для болезни Фара, как не типичны и признаки врождённых скелетных аномалий, столь характерные для другого наследственного заболевания - синдрома Андерсена. Представленный клинический случай целесообразно дифференцировать с синдромом Андерсена (7-ым вариантом LQTS), поскольку у пациентки присутствуют как минимум два из трёх критериев синдрома Андерсена: характерный дисморфичный вид и стабильное, клинически значимое удлинение интервала ОТс.

ЭКГ-признаки СУИ ОТ [351, 353, 438]

1. Удлинение интервала QT превышающее норму для данной ЧСС более чем на 50 мс, независимо от причин, лежащих в его основе, общепризнанно считается неблагоприятным критерием электрической нестабильности миокарда. Предложенная Комитетом по патентованным лекарственным средствам Европейского Агентства по оценке медицинских продуктов (European Agency for the Evaluation of Medical Products) интерпретация продолжительности интервала QTc представлена в табл. 5. Увеличение QTc на 30-60 мс у пациента, принимающего новые ЛС, должно вызывать настороженность в отношении возможной связи с препаратом. Абсолютную продолжительность QTc свыше 500 мс и относительное увеличение более чем на 60 мс следует рассматривать в качестве угрозы ВЖТ.

- 2. Альтернация зубца Т изменение формы, полярности, амплитуды зубца Т свидетельствует об электрической нестабильности миокарда.
- 3. Дисперсия интервала QT разница между максимальным и минимальным значением интервала QT в 12 стандартных отведениях ЭКГ. QTd = QTmax QTmin, в норме QTd = 20-50 мс. Считается, что увеличение дисперсии интервала QTd свидетельствует о готовности миокарда к аритмогенезу.
- 4. Интервал Тр-Те (между пиком и окончанием зубца Т) важный неинвазивный индекс оценки трансмуральной дисперсии реполяризации (ТДР), согласно современным представлениям, имеющий бо́льшую ценность как предиктор ВЖТ, чем интервал QTс и дисперсия QTd [426]. Измерение лучше производить в грудных отведениях V1-V6.

Таблица 5. Интерпретация продолжительности интервала *OTc*

 Продолжительность QT
 Мужчины
 Женщины

 Нормальная
 менее 430 мс
 менее 450 мс

 Пограничная
 430-450 мс
 450-470 мс

 Удлинённая
 более 450 мс
 более 470 мс

Приобретённый синдром удлинённого интервала QT

Приобретённый LQTS похож на наследственный вариант, но вызывается внешними факторами, такими как различные заболевания, метаболические нарушения, электролитный дисбаланс, лекарственная агрессия, вызывающих нарушения функционирования ионных каналов сердца, аналогичные врождённым мутациям при идиопатическом LQTS (см. табл. 6).

Большинство ЛС, приводящих к LQTS, блокируют IKr, но многие из них блокируют также IKs и повышают поздний INa. Приобретённая форма встречается намного чаще, чем наследственная, и в некоторых случаях при приобретённом LQTS имеет место генетическая предрасположенность.

Электролитный дисбаланс

Электролитный дисбаланс независимо от причин, его вызвавших, способствует удлинению интервала QT и возникновению ВЖТ. Известно, что гипокалиемия развивается вследствие недостаточного поступ-

ления калия вместе с пищей (экзогенное голодание у пожилых, диета с низким содержанием калия, злоупотребление кофе), при значительной потере организмом жидкости (при многократной рвоте, диарее, хронических энтеритах), при хронических заболеваниях почек, при циррозе печени, хронической застойной сердечной недостаточности, анемии, сахарном диабете (вследствие полиурии), при болезни Иценко-Кушинга, микседеме, при первичном альдостеронизме (болезнь Кона), при вторичном альдостеронизме вследствие реноваскулярной гипертензии, при метаболическом или респираторном ацидозе, при лечении мочегонными, кортикостероидами, минералкортикоидами, антибиотиками, противомалярийными, слабительными, блокаторами кальциевых каналов, инсули-

Таблица 6. Клинические состояния и заболевания, тесно ассоциированные с удлинением интервала QT

Электролитные нарушения	Гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагнеземия, синдром Кона, хронический алкоголизм, нервная анорексия, многократная рвота		
Нарушения со стороны ЦНС	Нарушения мозгового кровообращения, субарахноидальные и интракраниальные кровоизлияния, эмболии, тромбозы, опухоли, инфекции, черепно-мозговые травмы, энцефалиты, нейрохирургические операции		
Заболевания сердца	Синусовая брадикардия, полная av-блокада, острая ишемия миокарда, острый инфаркт миокарда, миокардиты, кардиомиопатии, пролапс митрального клапана, застойная сердечная недостаточность, ревмокардиты, перикардиты, пороки сердца		
Эндокринная патология	Сахарный диабет, гипотиреоз,гипопаратиреоидизм, феохромоцитома		
Разное	Гепатит, заболевания крови, болезни почек, семейный периодический паралич, карцинома легкого, низкокалорийная малобелковая диета, употребление жирной животной пищи, авитаминоз, операции на шее, гипотермия, ваготомия, психоэмоциональный стресс		
Отравления	Ртуть, фосфорорганические соединения, яд скорпиона		

ном, кофеином, эуфиллином, при ингаляции β_2 -адреномиметиков. При гипокалиемии содержание калия в сыворотке крови падает до уровня ниже 3,5 ммоль/л (мэкв/л). Норма - 3,9-4,5 ммоль/л.

Гипокальциемия может возникать при алиментарной дистрофии, у пожилых (нарушение гормональной регуляции кальциевого обмена), при врождённых нарушениях обмена кальция (синдром Фанкони-Альбертини-Цельвегера, синдром Олбрайта-Мак-Кьюна-Штернберга, синдром Олбрайта-Хадорна), при гиповитаминозе D (вегетарианство), дефиците витамина D (рахит), при недостатке в кишечнике фермента лактазы, при спру, беременности, геморрагическом диатезе, при гипопаратиреозе (гипофункции паращитовидных желёз вследствие операций на щитовидной железе или в сочетании с дисплазией вилочковой железы - DiGeorge syndrome), при псевдогипопаратиреозе (болезнь Альбрихта), остром панкреатите, хронической и острой почечной недостаточности, при механической желтухе, хронической печёночной недостаточности, при злокачественных опухолях, вследствие массивных гемотрансфузий. О гипокальциемии свидетельствует снижение общей концентрации кальция в сыворотке крови до уровня ниже 8,5 мг% (2,13 ммоль/л) при нормальной концентрации альбумина. Гипокальциемию вследствие гипоальбуминемии называют псевдогипокальциемией. Норма 8,9-10,3 $M\Gamma\%$ (2,23-2,57 ммоль/л).

Причинами гипомагнеземии могут быть пониженное всасывание магния в кишечнике из-за неполноценного питания (алиментарный дефицит магния выявляется у 60% населения): бедная фосфатами растительная диета, так называемая «мягкая вода», потребление напитков, содержащих кофеин (кофе, кола), продолжительная диарея, чрезмерное потоотделение (спорт, сауна), гиподинамия, стресс, усиленная экскреция магния почками (вследствие гиперкальциемии, осмотического диуреза), гипертиреоз, болезнь Крона, сепсис, гипергликемия, злоупотребление алкоголем, переливание консервированных препаратов крови с цитратом, приём лекарственных препаратов (петлевые диуретики, противозачаточные, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин). Норма 1,3-2,2 мэкв/л (0,65-1,1 ммоль/л).

Электролитный дисбаланс при хроническом алкоголизме (гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия и гипоцинкемия), наблюдающийся у каждого четвёртого пациента, создаёт электрофизиологические предпосылки для развития LQTS и нарушений ритма сердца [245].

LQTS при хроническом алкоголизме регистрируется у каждого четвёртого мужчины (22%) и у каждой второй женщины (54,5%) [113]. При острой алкогольной интоксикации, алкогольном абстинентном синдроме и алкогольном делирии частота LQTS повышается до 63-70% [154, 312]. По некоторым данным, вольтаж зубца Т в отведении V2 чувствителен к плазменному уровню калия [348]. После восстановления электролитного баланса интервал QT возвращается к норме. Кроме того, и другие факторы, такие как доза ежедневного потребления алкоголя и продолжительность алкогольного эксцесса, определяющие в целом степень алкогольного повреждения миокарда, могут обусловливать LQTS [278, 319]. Имеет значение и длительная синусовая тахикардия.

Известно, что при хроническом алкоголизме возникает автономная миокардиальная нейропатия с чередованием преобладания адрен- и холинергических влияний. Это приводит к росту дисперсии интервала QT, к электрической нестабильности миокарда и повышению способности миокарда к аритмогенезу [164, 175]. Наконец, при хроническом алкоголизме суммируются неблагоприятные проаритмогенные факторы, каждый из которых в отдельности способен вызвать аритмии: гипомагнеземия, гипокалиемия, адреналинемия и норадреналинемия.

Больной И., 31 год. Находился на лечении в СПбПБ №1 с диагнозом: Шизофрения (ремиссия). Хронический алкоголизм II стадии. Абстинентный синдром с судорожным синдромом. В анамнезе несколько черепно-мозговых травм с потерей сознания. Алкоголизируется с 16 лет. В течение последних 6 месяцев массивно алкоголизировался (до 0,5 л водки в день), употреблял суррогаты алкоголя, технический спирт. В отделении за период пребывания отмечалось 4 судорожных припадка. На ЭКГ (рис. 16): ритм синусовый с частотой 79 в мин. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки вегетативного и электролитного дисбаланса. Слияние зубцов T+U. Удлинение интервала Q-T-U.

Больная Н., 53 лет. Находилась на лечении в СПбПБ №1 с диагнозом: Хронический алкоголизм II ст. Алкогольный делирий. На ЭКГ (рис. 17А): выраженная синусовая тахикардия с частотой 120 в минуту. Признаки гипертрофии левого желудочка. Выраженные диффузные изменения миокарда. Клинически значимое удлинение интервала QTc=510 мсек. Через 5 дней на ЭКГ (рис. 17В): ритм синусовый с частотой 73 в минуту. Некоторое улучшение метаболизма миокарда. Интервал QTc=453 мсек (верхняя граница нормы).

Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT К истории вопроса

Повышенное внимание интервалу QT регуляторные органы начали уделять с конца 80-х годов, в связи с неоднократными сообщениями о TdP и других нарушениях ритма у пациентов, принимавших антигистаминный препарат терфенадин. Измерения ЭКГ, проводимые кардиологами во время разработки препарата, не обнаружили зависимого от терфенадина удлинения интервала QT. Представленные ложно-негативные результаты привели к развитию ряда серьёзных побочных явлений и устранению терфенадина с рынка США. В начале 90-х годов предпринимались попытки снижения внезапной сердечной смерти, обусловленных применением новых антиаритмических препаратов. В клиническом исследовании CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) было показано, что действие некоторых антиаритмиков сопровождалось проаритмогенным эффектом, выраженным в 3-х кратном увеличении летальности в группе пациентов, получавших энкаинид и флекаинид. После этого исследования FDA изменила свои рекомендации относительно антиаритмических препаратов и выдвинула требования доказательств того, что новый препарат как минимум не вызывает дополнительных летальных исходов.

В последние годы возросла информированность о потенциальной опасности лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и последующего увеличения риска жизнеопасных аритмий. В связи с этим

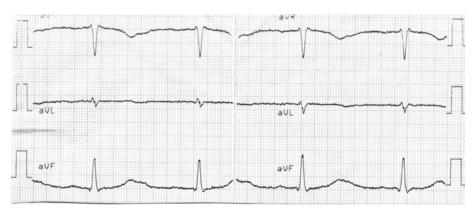


Рис. 15. Удлинение интервала QT при хроническом алкоголизме (объяснения в тексте).

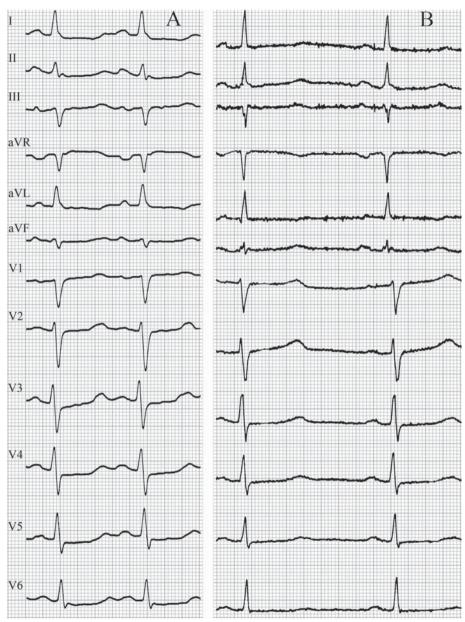


Рис. 16. Удлинение интервала QT при хроническом алкоголизме (объяснения в тексте).

нормативные требования к кратко- и долгосрочной безопасности новых химических субстанций стали более жёсткими. Первое нормативное Руководство к клинической оценке интервала QT/QTс в контексте разработки новых лекарств было издано в 1997 года по инициативе Комитета по патентованным медицинским препаратам СРМР (Committee for Proprietary Medicinal Products) [149]. В 2004 г. FDA выпустила свой 4-й проект документа по данному вопросу, с указанием конкретных проблем безопасности, связанных с удлинением QT/QTc [391].

Разнообразные ЛС самых широких фармакологических групп способны приводить к удлинению интервала QT [133, 335, 432, 433] (см. приложение 3). Список ЛС, удлиняющих интервал QT, постоянно пополняется.

Большинство ЛС, приводящих к LQTS, блокируют IKr, но многие из них блокируют также IKs и повышают поздний INa. Однако риск внезапной смерти при LQTS не связан с непосредственным удлинением интервала QT, а скорее с увеличением ТДР, как правило, сопутствующей удлинению интервала QT. ЛС, удлиняющие интервал QT, оказывают различное влияние, зависящее от их концентрации. Блокаторы ІКг (соталол, дофетилид, эритромицин) вызывают удлинение интервала QT и ТДР. Когда ТДР подходит к порогу развития механизма повторного входа, который в экспериментальном препарате миокарда составляет 90 мс, возникает ВЖТ. С другой стороны, для таких препаратов как хинидин и цизаприд существует двухфазный ответ на вводимую дозу, ТДР изменяется параллельно длительности QT, но оба эти параметра достигают своих максимальных значений при различных концентрациях указанных препаратов, и ВЖТ возникает лишь, когда ТДР подходит к своему пороговому значению. Существуют также и другие ЛС, удлиняющие интервал QT в зависимости от использованной дозы, но они приводят лишь к незначительным изменениям ТДР, поэтому очень редко достигаются пороговые значения для возникновения аритмических осложнений. ЛС с преимущественной блокадой ІКѕ (хроманол, пентобарбитал, амиодарон и новый антиангинальный препарат ранолазин) приводят к дозозависимому удлинению интервала QT без увеличения ТДР, вследствие чего ВЖТ возникает очень редко или вообще не возникает.

Таким образом, ВЖТ не возникает при лечении некоторыми ЛС, удлиняющими интервал QT, так как в этом случае снижается или лишь незначительно повышается ТДР. Строго говоря, аритмогенные эффекты

при LQTS не являются следствием непосредственного удлинения QT, а возникают вследствие увеличения ТДР, которая зачастую сопровождает удлинение интервала QT.

Удлинение интервала ОТ и ВЖТ являются типичными побочными действиями различных антиаритмиков. «Хинидиновые синкопы» были описаны A.Seizer et al. ещё в 1964 г. Удлинение интервала QT при лечении хинидином отмечается в 10-15% случаев, по 1% в год, риск развития TdeP достигает 1-8,8% [335]. Другие представители Ia класса антиаритмиков (прокаинамид, дизопрамид, аймалин) вследствие блокирования калиевых и натриевых каналов способны удлинять интервал QT и индуцировать ВЖТ. Отчасти это зависит от дозы и на ранней фазе терапии, а также после восстановления синусового ритма (во время относительной брадикардии). Согласно данным 17 исследований (2878 пациентов, принимавших в 1982-1993 гг. амиодарон), амиодарон вызывает ВЖТ в 0,7% при оральном и в 0,9% при внутривенном введении препарата [133]. Соталол (также представитель III класса) проявляет дозозависимость в отношении ВЖТ: риск развития ВЖТ при дозе 80-160 мг/сутки составляет 0,5% и возрастает до 6,8% при дозах >640 мг/сутки. По данным исследования SWORD (1996), лечение соталолом постинфарктных больных достоверно увеличивает показатели смертности. Риск развития ВЖТ при приёме ибутилида составляет 8,3%. При терапии азимилидом в дозе 200 мг/сутки отмечается рост интервала QT от 4 до 42%. Исследования ALIVE (1993 г.) и ASAP (1998 г.) обнаружили проаритмогенные осложнения лечения азимилидом: гипокалиемия, брадикардия, синкопальные паузы, ВЖТ. Внутривенное введение тедизамила в дозе 0,3 мг/сутки приводит к урежению ЧСС на 12% и удлинению интервала QT на 16%. Частота развития ВЖТ у пациентов, получающих антиаритмические препараты, по разным данным, составляет от 3 до 15%, при этом у каждого третьего больного ВЖТ заканчивается внезапной смертью [133].

В конце 1980 - начале 1990 гг. начали поступать первые сообщения о ВЖТ и внезапных смертях при применении антигистаминных препаратов 2-го поколения (терфенадина и астемизола). По данным FDA, в США зарегистрировано 396 смертей, 39 случаев ВЖТ, 145 случаев удлинения интервала QT и 207 остановок сердца, тесно ассоциированных с приёмом терфенадина, что привело к отзыву этого препарата в США уже в начале 1998 г. [133]. Исследования показали, что терфенадин относится к мощным ингибиторам гена HERG, который регулирует ток ионов по

калиевым каналам IKr. С 1986 по 1996 гг. описаны всего 106 случаев кардиоваскулярных осложнений (на 1 млн. назначений), связанных с приёмом неседирующих антигистаминных препаратов 2-ого поколения, в том числе 13 кардиогенных смертей от лоратадина, 2 случая от сеtirizine. Частота ВЖТ при применении неседирующих H₁-антигистаминных препаратов 2-го поколения, по данным исследований, на 10000 персон/лет (95% доверительный интервал) составляет для astemizol 8,5 (2,8-26,5), для сеtirizin 3,6 (0,9-14,2), для loratadin 1,5 (0,2-10,3) и для terfenadin 1,0 (0,3-3,0). Женщины оказались более подверженными, чем мужчины, также превалировали пациенты старше 50 лет. В кардиотоксичности астемизола основную роль играют два его метаболита: desmethylastemizol и погазтетического рынка, а в Соединённом Королевстве терфенадин и астемизол переведены в категорию рецептурных средств [133].

Классические седирующие антигистаминные 1-го поколения, согласно данным экспериментов на животных (in vivo) и отдельных клинических наблюдений, могут индуцировать удлинение интервала QT и ВЖТ (прежде всего, diphenhydramine и в высоких дозировках даже hydroxyzine). Аритмогенные особенности описываются также у promethazine, pheniramine и chlorpheniramine. Новые антигистаминные препараты 2-го поколения (ebastine, loratadine, acrivastine, mizolastine) в опытах in vitro обнаруживают способность блокировать калиевые каналы IKr, в связи с чем многие исследователи называют кардиотоксичность групповым свойством обоих поколений антигистаминных лекарственных средств.

Кардиотоксичность усиливается неблагоприятными межлекарственными комбинациями с ингибиторами энзимов цитохрома P450. Антигистаминные препараты относятся к числу наиболее широко применяемых, безрецептурных лекарственных средств. Существует опасность жизнеугрожающих последствий не только неблагоприятных лекарственных взаимодействий, но и при одновременном употреблении, например, грейпфрутового сока, у практически здоровых лиц, принимающих антигистаминный препарат для самолечения.

Серотониновый агонист цизаприд относится к мощным ингибиторам калиевых каналов, сопоставимых с прокаинамидом. Согласно данным за 1993-1996 гг. описано 34 случая ВЖТ, 23 удлинения интервала QT и 16 остановок сердца, связанных с приёмом цизаприда, в половине

(56%) представленных случаев в комбинациях с имидазолом и макролидами. К другим факторам риска были отнесены: ИБС, нарушения ритма (фибрилляция предсердий), почечная патология (25%), электролитный дисбаланс. В те же годы было отмечено 106 кардиоваскулярных осложнений у детей младше 13 лет, включая 4 внезапных смерти и 6 случаев ВЖТ или фибрилляции желудочков.

В апреле 2000 г. Janssen-Cilag отозвал с фармацевтического рынка США, Канады и Европейских стран прокинетик цизаприд. К этому времени FDA зарегистрировала более 350 сообщений о нарушениях сердечного ритма, в том числе 103 случая со смертельным исходом, 302 сообщения о смертях, связанных с цизапридом, поступили и из других стран. Новые прокинетики - серотониновыеагонисты (мозаприд, тегасерод, zocapride) считаются менее кардиотоксичными, чем цизаприд. В экспериментах in vitro тегасерод не удлиняет интервал QT при концентрациях 0,5-10 µМ, при концентрации 50 µМ удлиняет интервал QT на 12±4%. Для сравнения цизаприд при концентрации 0,1 µМ удлиняет QT на 22±4% и при концентрации 5-50 µМ - в 70% случаев. Прокинетики - антагонисты допаминовых рецепторов (домперидон) блокируют калиевые каналы и похожи на цизаприд [133].

Между 1970 и 1996 гг. FDA было зарегистрировано 346 наблюдений сердечных аритмий, в том числе ВЖТ и трепетание желудочков, связанных с макролидным антибиотиком - эритромицином (58% женщин, 32% мужчин, в 10% данные отсутствовали). Ретроспективный анализ 49 пациентов, получавших внутривенно эритромицин в дозах 18-83 мг/кг/ сутки, выявил рост интервала QTc c 432±39 мсек до 483±62 мсек (т.е. на 51 мсек!). К факторам риска относились высокие дозировки, внутривенное введение, быстрая инфузия, тяжёлые заболевания печени и почек [133]. В экспериментах in vitro в зависимости от дозы (при концентрации >20 мг/л) эритромицин ингибирует калиевые каналы, а в дозе 100-200 мг/л индуцирует ранние постдеполяризации, проявляя проаритмогенное действие. Максимальные концентрации эритромицина в сыворотке крови человека после внутривенного введения в дозе 1 г составляют 30 мг/л, а после приёма внутрь - 2-4 мг/л. В экспериментах на животных самый выраженный аритмогенный эффект был обнаружен у эритромицина, затем - у кларитромицина, далее - у азитромицина и рокситромицина. В отношении кларитромицина в 1998 г. имелось два инцидента с удлинением интервала QT и появлением ВЖТ. В эксперименте на здоровых

людях удлинение интервала QT отмечалось только в комбинации с прокинетиком цизапридом. Помимо собственной аритмогенной активности макролидов, многие из них являются мощными ингибиторами ферментов системы цитохрома P450, и риск кардиотоксичности вследствие нежелательных межлекарственных взаимодействий повышается многократно. Являясь мощным ингибитором СҮРЗА4, эритромицин нарушает метаболизм лекарственных средств и повышает концентрации в плазме крови препаратов, удлиняющих интервал QT. Взаимодействие макролидов с диуретиками, истощающими запасы калия, может привести к выраженной гипокалиемии, которая способствует развитию жизнеопасных аритмий. При одновременном назначении макролидов и антиаритмиков Іа или ІІІ классов происходит суммация влияния на продолжительность интервала QT. В клинических исследованиях при комбинации кларитромицина с цизапридом отмечалось трёхкратное повышение концентраций цизаприда в крови и удлинение интервала QTс на 25 мсек.

Азалиды (азитромицин) не влияют на систему цитохрома P450, более безопасны в плане кардиотоксичности. Однако, согласно данным FDA, имеется 10 сообщений (на 10 млн. назначений) о клинически значимом удлинении интервала QT. Кетолиды (телитромицин), как и макролиды, являются ингибиторами изофермента CYP3A4 и помимо этого обладают гепатотоксичностью, что опосредованно повышает их кардиотоксические свойства.

Хинолоны: 1 поколения - nalidixic acid, clinoxacin, 2 поколения - ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, enoxacin, 3 поколения (фторхинолоны) - levofloxacin, sparfloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, 4 поколения - trovafloxacin. Все хинолоны 3-го поколения (фторхинолоны) ингибируют калиевые HERG каналы. В экспериментах на животных при быстрой инфузии все исследованные фторхинолоны вызывали удлинение интервала QT на 2-12 мсек. Наибольшее количество сообщений о кардиотоксичности и ВЖТ зарегистрировано при применении спарфлоксацина и грепафлоксацина. Последний был добровольно отозван с фармацевтического рынка производителем Glaxo Welcome в 1999 г. после 3 сообщений о ВЖТ (без летального исхода) и 7 сообщений о смертях, предположительно связанных с препаратом. В экспериментах на собаках было выявлено удлинение интервала QT не только при парентеральном, но и при энтеральном введении спорфлоксацина, за чем последовала предрегистрационная стадия клинических испытаний. Примерно у 10% добровольцев

ОТс превышал 460 мсек. На основании III фазы клинических испытаний спарфлоксацина было сделано заключение, что серьёзные побочные эффекты препарата развиваются не чаще, чем в группе сравнения. Через полгода после выхода спарфлоксацина на фармацевтический рынок Франции регуляторными органами страны было получено 7 сообщений о серьёзных кардиотоксических эффектах, включая 2 случая внезапной смерти. По данным FDA, имеется 145 случаев нежелательных реакций со стороны сердца при лечении спарфлоксацином и 15 сообщений о желудочковых аритмиях и остановке сердца при приёме левофлоксацина (на 10 млн. назначений).

Разрешение на применение clinafloxacin из-за выраженных побочных действий, в том числе удлинения интервала QT, было отозвано самой фармфирмой «Gödecke». Имеются отдельные описания аритмий при применении офлоксацина и эноксацина. Новые фторхинолоны (гатифлоксацин и моксифлоксацин) оказались менее кардиотоксичными. На доклинической стадии исследования моксифлоксацина, в экспериментах на кроликах было показано, что моксифлоксацин не вызывает желудочковых тахикардий в дозе 120 мг/кг, тогда как спарфлоксацин при этой дозе индуцирует ВЖТ в 3/6 моделей (50%). При клиническом исследовании 55 добровольцев, получавших гатифлоксацин внутривенно в дозе 200-800 мг, не было выявлено удлинения интервала QT выше 450 мсек. Ретроспективный анализ 23 пациентов, принимавших левофлоксацин в стандартных дозах (500 мг/сутки), обнаружил удлинение интервала QT >30 мсек у 17% и >60 мсек у 9% больных. Абсолютная продолжительность интервала QTc 500 мсек отмечалась у 17%, в одном случае зарегистрирована ВЖТ. Хуже изучена кардиотоксичность хинолонов 2го поколения (ципрофлоксацина), однако многолетний опыт широкого практического применения позволяет судить о высокой кардиобезопасности препаратов этой группы [133].

К антифунгинальным относятся препараты группы имидазола (кетоконазол, миконазол) и группы тризола (итраконизол, флюконазол). Антифунгинальные, подобно макролидам, способны ингибировать изоэнзимы системы СҮРЗА4, что создаёт предпосылки для кардиоваскулярных побочных действий при заболеваниях печени и почек, а также при неблагоприятных лекарственных взаимодействиях. Кроме того, препараты группы имидазола способны блокировать калиевые каналы. Риск удлинения интервала QT и развития аритмий без дополнительных

неблагоприятных факторов (заболевания печени и почек) при лечении противогрибковыми всё же достаточно низкий [133].

Антималярийные лекарственные средства ингибируют калиевые каналы. Хинин удлиняет интервал QT при внутривенном введении в дозе 5 мг/кг между 1-4 мин. Описаны случаи ВЖТ и фибрилляции желудочков при лечении chloroquine и halofantrine. В исследовании галофантрин при стандартной дозе 24 мг/кг/сутки вызывал удлинение интервала QTc = 400-440 мсек. у 48 пациентов, >550 мсек у 9. Максимальное удлинение интервала QT наблюдалось через 12 часов после введения галофантрина. QTc значительно коррелировал с содержанием галофантрина в плазме крови. Необходимо помнить, что эти препараты являются ингибиторами энзимов СҮР2D6 и следует избегать нежелательных лекарственных комбинаций [133].

Антипротозойный препарат пентамидин при внутривенном введении может вызывать тахикардию, гипотензию, изменения ЭКГ: инверсию зубца Т, депрессию сегмента ST, альтернацию зубца U, нарушение реполяризации. В исследованиях отмечалось удлинение интервала QTc>480 мсек у 27% после 7 дней и у 50% через 14-21 дней, а риск развития ВЖТ оценивался в 75% при абсолютном значении QTc>480 мсек и в 60% при относительном приросте QTc на 80 мсек. При применении пентамидина зарегистрировано 15 сообщений о ВЖТ, в большинстве случаев при сопутствующем электролитном дисбалансе и при сочетанном приёме с другими препаратами. Аритмогенный эффект пентамидина близок к прокаинамиду. Pentavalent antimony (сурьма), использующаяся при лечении лейшманиоза, удлиняет интервал QT в зависимости от дозы и продолжительности лечения: у 2 из 9 пациентов при дозе 10 мг/кг/сутки, у 25 из 48 при дозе 20-30 мг/кг/сутки и в 100% при дозе 40-60 мг/кг/сутки. Если после 7 дня терапии удлинение интервала QT регистрируется у 11 из 16, то к концу месяца уже у 26 из 39, а через 2 месяца - почти у всех (11/12).

5НТ2-серотониновые антагонисты (кетансерин) применяются при артериальной гипертензии, эклампсии, первичной лёгочной гипертензии, карциноидном синдроме. Блокирование ими калиевых каналов приводит к удлинению интервала QT, желудочковым бигеминиям, желудочковым тахикардиям, ВЖТ. Длительный приём в дозе 20-40 мг/сутки приводит к росту интервала QTc на 45-50 мсек, а при максимальной дозировке 67 мг/сутки - до 80 мсек. Другой препарат этой группы зимелдин в связи с

кардиотоксическими свойствами был отозван с фармацевтического рынка ещё в 1983 г.

Пробукол применяется при 2 типе гиперлипидемии. В США в 70-х годах в экспериментах на животных пробукол вызывал удлинение интервала QT и фатальные аритмии. Позднее в клинических экпериментах на добровольцах при длительном использовании пробукола отмечался рост интервала QT на 22 мсек. К факторам риска можно отнести: женский пол, исходное удлинение интервала QT, уровень альбумина в плазме крови.

Вазопрессин при внутривенном введении вызывает удлинение интервала QT и ВЖТ. По-видимому, имеют значение электролитные нарушения: гипокалиемия, гипомагнеземия, а также лекарственные взаимодействия. Риск кардиоваскулярных осложнений при внутривенном введении аденозина возрастает у пациентов с врождённым удлинением интервала QT, при интракраниальном кровоизлиянии, трепетании предсердий. Внутривенное введение аденозина приводит к угнетению симпатической нервной системы, к брадикардии, на фоне которой возникает ВЖТ. Описаны случаи развития полиморфной желудочковой тахикардии у подростков с анатомически здоровым сердцем после внутривенного введения аденозина в дозе 6 мг. Папаверин, введённый интракоронарно в дозе 6-12 мг, удлиняет интервал QTc c 430±30 мсек до 490±70 мсек. В одном исследовании ВЖТ была зарегистрирована при интракоронарном введении папаверина в 1,3% (5/391) случаев, чаще у женщин, продолжалась во всех случаях не более 1 мин., купировалась спонтанно у четверых, в одном случае - после кардиоверсии. Вазодилататоры (бепридил, фениламин, лидофлазин) обладают дозозависимым аритмогенным эффектом, сопоставимым с Іа классом антиаритмиков.

В 60-х гг. XX столетия сообщалось об «эпидемии» смерти от астмы в Японии. 10 лет спустя тот же феномен, связанный с фенотеролом, был отмечен в Новой Зеландии, Канаде и Японии. На 8 пациентах с бронхиальной астмой было проведено исследование действия фенотерола, сальбутамола и тербуталина. Все β-агонисты удлиняли интервал QТ: в наибольшей мере - фенотерол, затем сальбутамол и тербуталин. В тех же пропорциях происходило снижение калия в плазме крови. Отмечалась дозозависимость. В США фенотерол не разрешён.

Все ЛС центрального действия удлиняют интервал QT, зачастую клинически значимо, и именно поэтому проблема лекарственно-инду-

пированного LQTS в психиатрии стоит наиболее остро [71, 72, 329]. В серии многочисленных публикаций доказана связь между назначением антипсихотиков (как старых, классических, так и новых, атипичных) и LQTS, TdP и внезапной смертью [188, 189, 204, 211, 406, 407, 437]. В сообщениях о клинических случаях, в которых прослеживалась связь приёма антипсихотиков и аритмий сердца, речь шла о тиоридазине, пимозиде, сульпириде, дроперидоле, галоперидоле, сертиндоле, рисперидоне, зипразидоне, клозапине. Тиоридазин занимает почётное «первое» место: рост интервала QT при дозе >50 мг/сутки составляет 22 мсек и отмечается более чем у половины пациентов. О.Р.Меhtonen et al. (1991) сообщили о 49 случаях (31 женщина и 18 мужчин) внезапной смерти, тесно ассоциированной с приёмом антипсихотиков, при этом в 46 из 49 случаев препараты назначались в терапевтических и субтерапевтических дозировках и в 15 из 49 случаев назначался тиоридазин.

В Европе и США предоставление лицензии для нескольких нейролептиков не допускали или откладывали, другие были сняты с производства. После сообщений о 13 случаях внезапной необъяснимой смерти, связанной с приёмом пимозида, в 1990 году было принято решение об ограничении его суточной дозы до 20 мг в сутки и лечении под контролем ЭКГ. В 1998 году после публикации данных о связи приёма сертиндола с 13 случаями серьёзной, но не фатальной аритмии (36 смертельных случаев были предположительными) Lundbeck добровольно временно прекратил продажу препарата на 3 года. В том же году по поводу удлинения интервала QT тиоридазин, мезоридазин и дроперидол получили предостережение в форме «чёрной вставки», а зипразидон - полужирным шрифтом. К концу 2000 года после смерти 21 человека вследствие приёма назначенного врачами тиоридазина, этот препарат стал препаратом второй очереди в лечении шизофрении. Вскоре после этого дроперидол был отозван с рынка его производителями. В Соединённом Королевстве выпуск атипичного антипсихотического препарата зипразидона откладывают, поскольку более чем у 10% пациентов, принимающих этот препарат, возникло лёгкое удлинение интервала QT.

Повышенный риск внезапной кардиогенной смерти связан с приёмом психотропных препаратов: в большей степени типичных антипсихотиков (тиоридазин, пимозид, сертиндол, дроперидол, галоперидол) (Glassman AH, Bigger JT, 2001) см. табл. 7. Риск внезапной смерти для индивидов, принимающих типичные антипсихотики, в 2,39 раза (Ray WA et al, 2001), а атипичные - в 1,5 раза (Liperoti R et al, 2005) превышает таковой у тех, кто не получает эти препараты. По данным исследования Е.Р.Наггіgan et al (2004) все антипсихотики удлиняют интервал QTc: тиоридазин на 30,1 мсек, зипразидон на 15,9 мсек, оланзапин на 1,7 мсек. W.V.Vieweg (2003) связывает случаи удлинения интервала QT при терапии атипичными нейролептиками с неблагоприятными лекарственными комбинациями, в том числе с антидепрессантами.

В апреле 2005 г. FDA сообщило результаты метаанализа 17 плацебо-контролируемых исследований, включавших 5377 пациентов: 1,6-1,7 кратное повышение риска внезапной смерти при использовании всех современных антипсихотических препаратов, в том числе увеличение жизнеопасных кардиоваскулярных осложнений на 4,5% у пациентов пожилого возраста, принимающих атипичные нейролептики (оланзапин, ариприпразол, рисперидон, кветиапин) [139]. Анализ ретроспективных исследований 180-дневной смертности пожилых пациентов с деменцией

Таблица 7. Риск сердечных аритмий при применении антипсихотических препаратов

Лекарственный препарат	Риск сердечных аритмий	
Типичные антипсихотичесие препараты		
хлорпромазин	более высокий	
пимозид	более высокий	
тиоридазин	более высокий	
трифлуоперазин	более низкий	
галоперидол	более низкий	
сульпирид	более низкий	
Атипичные антипсихотические прег	параты	
клозапин	более высокий	
кветиапин	более низкий	
рисперидон	более низкий	
амисульприд	более низкий	
оланзапин	более низкий	
зотепин	более низкий	

свидетельствует об увеличении риска внезапной смерти на 60-70% при лечении атипичными антипсихотиками и на 35% при лечении классическими нейролептиками [177, 346].

В рандомизированном исследовании CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, 2007) не получено клинически значимого удлинения интервала QT и увеличенного риска внезапной смерти у пациентов, принимающих атипичные нейролептики (оланзапин, рисперидон, кветиапин) и типичный антипсихотик перфеназин. Кроме того, зипразидон, несмотря на высокую вероятность удлинения интервала QT, за 6 лет своего применения не ассоциировался с повышенным риском внезапной смерти.

По данным экспериментов in vitro, in vivo, секционных и клинических исследований антиконвульсанты, антипсихотики, анксиолитики, нормотимики и антидепрессанты способны блокировать быстрые калиевые HERG-каналы, натриевые каналы (вследствие дефекта гена SCN5A) и кальциевые каналы L-типа, вызывая, таким образом, функциональную недостаточность всех каналов сердца [153, 228, 232, 240, 301, 327, 387]. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что многие нейролептики (галоперидол, клозапин, пимозид, сертиндол, тиоридазин) блокируют реполяризацию каналов IKr, тиоридазин и пимозид ингибируют кальциевые каналы, а галоперидол и хлорпромазин - натриевые каналы миоцитов. В изолированных волокнах Пуркинье у морских свинок хлорпромазин и тиоридазин индуцировали ранние постдеполяризации - триггер ВЖТ. В изолированном кошачьем сердце галоперидол, рисперидон, сертиндол, клозапин, оланзапин вызывают дозозависимое удлинение интервала QT.

Из антидепрессантов кардиотоксический эффект в наибольшей степени проявляют циклические антидепрессанты [340,405, 408]. По данным исследования 153 случаев отравления трициклическими антидепрессантами (из которых 75% приходилось на амитриптилин) клинически значимое удлинение интервала QTc отмечалось в 42% случаев. Из 730 детей и подростков, получавших антидепрессанты в терапевтических дозах, удлинение интервала QTc>440 мсек сопровождало лечение дезипрамином в 30%, нортриптилином в 17%, имипрамином в 16%, амитриптилином в 11% и кломипрамином в 11% [419].

W.V.Vieweg and M.A.Wood (2004) сообщили о 13 случаях (12 женщин и 1 мужчина) ВЖТ, ассоциированных с приёмом антидепрессантов.

К факторам риска были отнесены: женский пол, возраст, брадикардия, гипокалиемия, гипомагнеземия, превышение дозы, неблагоприятные комбинации с другими препаратами. Описаны случаи внезапной смерти 5 детей в возрасте 8-12 лет, принимавших дезипрамин, и одного при лечении имипрамином. Посмертное изучение двух случаев внезапной смерти, тесно ассоциированных с удлинением интервала QT, мальчика 7 лет и 21-летней женщины, длительно принимавших имипрамин, выявило «slow-metabolizer» фенотип СҮР2D6, приведший к кумуляции препарата [403].

Различают 4 категории риска удлинения интервала QT и/или жизнеопасных желудочковых аритмий типа ВЖТ [325]. К препаратам низкого риска (4) отнесены трициклические антидепрессанты, атипичные антидепрессанты (флуоксетин, сертралин). К группе среднего риска (2-3) относятся атипичный антидепрессант венлафаксин, атипичные антипсихотики (клозапин, кветиапин, рисперидон, зипразидон). К группе высокого риска (1) относятся типичные антипсихотики (хлорпромазин, галоперидол, пимозид, тиоридазин) и атипичный антипсихотик сертиндол. Новые циклические и атипичные антидепрессанты более безопасны в отношении кардиоваскулярных осложнений, демонстрируя удлинение интервала QT и TdP лишь при превышении терапевтических доз.

Приведем клинический пример. Больная С. 42 года. Диагноз: Шизофрения параноидная, шубообразно-прогредиентное течение. Параноидный синдром. Лечение сертиндолом, начиная с 4 мг в сутки с постепенным (в течение 2,5 месяцев) наращиванием доз до 20 мг в сутки. На ЭКГ при поступлении: синусовая тахикардия с частотой 106 в минуту. Интервал QTc=420 мсек. Рост интервала QT до QTc=442 мсек при терапевтической дозе 12 мг (рис. 17А) и до QTc=492 мсек при увеличении дозы до 20 мг (рис. 17В). Изменение морфологии зубца Т (зубец Т уплощён, двугорбый), что может свидетельствовать об электрической нестабильности миокарда. Через неделю при снижении дозы до 8 мг в сутки отмечается укорочение интервала QTc до 430 мсек. Данный пример иллюстрирует дозозависимое удлинение интервала QT в период наращивания терапевтических доз антипсихотика.

В формировании LQTS принимают участие хорошо известные кардиоваскулярные побочные эффекты психотропных препаратов. Многие транквилизаторы, нейролептики, препараты лития, трициклические антидепрессанты снижают сократимость миокарда, что в редких случаях

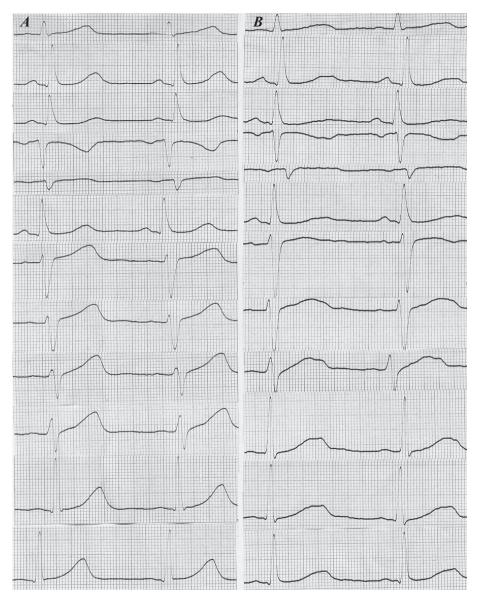


Рис. 17. Удлинение интервала QT в период наращивания терапевтических доз антипсихотика (объяснения в тексте).

может привести к развитию застойной сердечной недостаточности. Циклические антидепрессанты способны накапливаться в сердечной мышце, где их концентрация в 100 раз превышает уровень в плазме крови. Многие психотропные препараты являются ингибиторами кальмодулина, что приводит к нарушению регуляции синтеза протеинов миокарда, к структуральному повреждению миокарда и к развитию токсической кардиомиопатии и миокардита. С 1980 г. поступили сообщения о 213 случаях миокардита у пациентов, принимающих клозапин, минимум 50 человек умерли. Приём клозапина связан с потенциально фатальными миокардитом и кардиомиопатией у соматически здоровых молодых людей, страдающих шизофренией. Активный миокардит рассматривается как предшественник дилатационной кардиомиопатии. По данным некоторых исследований, около половины случаев «клозапиновых миокардитов» заканчиваются смертью, примерно четверть пациентов умирают внезапно [220].

В конце 1990-х гг. появились сообщения о поражениях клапанов сердца, напоминающих ревматические, при использовании α-адреномиметиков (эрготамина и метисергида) и анорексантов (фенфлурамина и дексфенфлурамина, в том числе в сочетании с фентермином) [50]. Риск поражения клапанов сердца (преимущественно в виде аортальной недостаточности) при приёме анорексантов отчётливо выше при длительном (свыше 6 месяцев) применении, при полипрагмазии и составляет до 20-30% (по данным первых клинических наблюдений) и существенно ниже согласно более поздних публикаций. Важная роль в лекарственном поражении клапанов сердца отводится повышенному уровню серотонина. Поскольку фенфлурамин и дексфенфлурамин стимулируют выброс серотонина в нейронах головного мозга, а на митральном и аортальном клапанах имеются серотониновые рецепторы, то серотонин может стимулировать пролиферацию фибробластов, характерную для лекарственного поражения клапанов сердца. Несмотря на то, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина вызывают, по-видимому, менее выраженную активацию серотониновых рецепторов клапанного аппарата сердца, необходимо, тем не менее, иметь в виду возможность «серотонинового» поражения клапанов при лечении атипичными антидепрессантами.

Следует признать, что клинически значимое удлинение интервала QT является грозным, но редким осложнением психотропной терапии от 8-10% при лечении антипсихотиками до 15% при комбинации нейро-

лептиков с антидепрессантами [334]. По-видимому, речь идёт о латентной, скрытой форме врождённого LQTS с клинической манифестацией вследствие лекарственной агрессии. Интересна гипотеза о дозозависимом характере воздействия ЛС на сердечно-сосудистую систему, согласно которой для каждого антипсихотика существует своя пороговая доза, превышение которой и приводит к удлинению интервала QT («доза-реакция»). Считается, что для тиоридазина это 10 мг/сутки, для пимозида - 20 мг/сутки, для галоперидола - 30 мг/сутки, для дроперидола - 50 мг/сутки, для хлорпромазина - 2000 мг/сутки. Высказывается предположение, что удлинение интервала QT также может быть связано с электролитными нарушениями (гипокалиемией). Значение способа введения препарата спорно. Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее важным является повышение биодоступной дозы препаратов, а не способ их введения в организм [212].

Положение усугубляется сложным коморбидным церебральным фоном психически больных, который сам по себе способен вызывать LQTS. Необходимо также помнить, что психически больные получают препараты годами и десятилетиями, и стойким фактором риска кардиоваскулярных осложнений выступает кумулятивная доза препарата (включая полипрагмазию). Частота комбинаций ЛС, по данным исследования 31435 больных шизофренией, составляет в психиатрических стационарах 40% [186].

Метаболизм подавляющего большинства психотропных ЛС осуществляется в печени, с участием системы цитохрома P450. Из одиннадцати известных ферментов СҮР в метаболизме психотропных препаратов важную роль играют пять: СҮР1А2, СҮР2С9, СҮР2С19, СҮР2D6 и СҮР3А4, причём СҮР3А4 ответственен за метаболизм более 90% психотропных препаратов, подвергающихся биотрансформации в печени. Различные ЛС (в том числе и сами нейротропные), состояния и пищевые продукты являются ингибиторами СҮР и при определённых лекарственных комбинациях может сложиться ситуация, когда концентрация ЛС, метаболизируемого посредством фермента СҮР, повышается многократно из-за ингибирования этого же фермента другим, совместно назначенным препаратом.

Многие психотропные препараты (особенно нейролептики, производные фенотиазина) оказывают гепатотоксическое действие (вплоть до развития холестатической желтухи), обусловленное комплексным (физико-химическим, аутоиммунным и прямым токсическим) воздействием

на печень, что в ряде случаев может трансформироваться в хроническое поражение печени с нарушением ферментного метаболизма по типу «роог metabolizing» («бедного метаболизма»). Кроме того, многие нейротропные препараты (седативные, антиконвульсанты, нейролептики и антидепрессанты) являются ингибиторами микросомального окисления системы цитохрома P450, главным образом, энзимов 2С9, 2С19, 2D6, 1A2, 3A4, 5, 7. Таким образом, создаются предпосылки для кардиоваскулярных осложнений при неменяющейся дозе психотропного препарата и при неблагоприятных лекарственных комбинациях.

Выделяют группу высокого индивидуального риска кардио-васкулярных осложнений при лечении психотропными препаратами [374]. Это пациенты пожилого и детского возраста, с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (заболевания сердца, аритмии, брадикардия менее 50 ударов в минуту), с генетическими повреждениями ионных каналов сердца (врождённый, в том числе латентный, и приобретённый LQTS), с электролитным дисбалансом (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагнеземия, гипоцинкемия), с низким уровнем метаболизма («роог», «slow» metabolizers), с дисфункцией автономной нервной системы, с выраженными нарушениями функции печени и почек, получающие одновременно препараты, удлиняющие интервал QT, и/или ингибирующие цитохром P450. Факторы риска удлинения интервала QT, приведенные в исследовании J.G.Reilly et al (2000) представлены в табл. 8.

Таблица 8. Факторы риска удлинения интервала QT при лечении психически больных (цитата по Reilly JG et al, 2000)

Признак	Риск удлинения интервала QT
Возраст старше 65 лет	OP = 3.0
Диуретики	OP = 3.0
Галоперидол	OP = 3,6
Трициклические антидепрессанты	OP = 4,4
Тиоридазин	OP = 5,4
Дроперидол	OP = 6.7
Высокие дозы нейролептиков	OP = 5,3
Очень высокие дозы нейролептиков	OP = 8,2

Практические рекомендации [399]

Кардиобезопасность лечения должна стать неотъемлемой частью клинической работы врачей-психиатров. Следует уделять внимание общему состоянию соматического здоровья у психически больных, оценивая факторы риска кардиоваскулярных осложнений психотропной терапии. Пациенты с удлинением интервала QT относятся к группе особого риска, если у них наблюдаются аритмии (синусовая брадикардия, длинные компенсаторные паузы, полиморфные ранние желудочковые экстрасистолы, бигеминия или непостоянная пароксизмальная желудочковая тахикардия), а также удлинение интервала QT>500 мсек, увеличенные зубцы U, альтернация зубцов Т. Целесообразно пациентам, которым решают назначить психотропные препараты потенциально высокого риска или лицам с установленной уязвимостью, перед началом лечения сделать ЭКГ и получить консультацию кардиолога. Важно также учитывать рекомендации в отношении мониторинга ЭКГ, приведённые в инструкциях по применению отдельных психотропных ЛС. Необходимо также контролировать концентрацию калия и в идеале магния в сыворотке крови, чтобы избежать электролитного дисбаланса (гипокалиемии и гипомагнеземии), являющегося фактором риска существенного удлинения интервала QT. Комитет по безопасности лекарственных средств и агентство по контролю лекарственных средств (Medicines Control Agency & Committee on Safety of Medicines, 2001) рекомендуют проводить ЭКГ-исследования и биохимические анализы крови на содержание электролитов после каждого повышения дозы и через каждые шесть месяцев.

Синдром Бругада (Brugada syndrome)

Одним из предикторов BC считают синдром Бругада (СБ), являющийся причиной смерти 4% всех случаев BC и 20% случаев BC у лиц со структурально неизменённым сердцем.

Историческая справка

В 1992 году испанские кардиологи Pedro and Josep Brugada опубликовали наблюдение за 8 пациентами (6 мужчин и 2 женщины) с эпизодами клинической смерти в анамнезе. Инструментальные методы исследования (эхокардиография, ангиография, электрофизиологическое исследование, биопсия миокарда у 4 пациентов) не выявили какое-либо органическое заболевание сердца. Единственной особенностью у этих пациентов было наличие на ЭКГ блокады правой ножки пучка Гиса (БП-НПГ) особой формы (с подъёмом сегмента ST). Синкопальные состояния

сопровождались регистрацией на ЭКГ полиморфной желудочковой тахикардии «torsade de pointes» (ВЖТ), возникавшей после ранних парных желудочковых экстрасистол и после программированной стимуляции. В дальнейшем 4 пациентам имплантировали кардиовертер-дефибриллятор, у 2 нарушения ритма исчезли на фоне приёма β-блокаторов, седьмой пациент принимал амиодарон и дифенилгидантоин (дифенин) на фоне электрокардиостимуляции в режиме VVI, восьмой пациент неожиданно скончался во время имплантации кардиостимулятора. Таким образом, братья Бругада впервые подробно описали характерный паттерн ЭКГ, позволяющий определить высокий риск возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий у лиц без органической патологии сердца.

В настоящее время СБ - это клинико-электрокардиографический синдром, характеризующийся синкопальными состояниями и эпизодами ВС у пациентов без органических изменений сердца и проявляющийся на ЭКГ постоянной или транзиторной БПНПГ с подъёмом сегмента ST в правых грудных отведениях (V1-V3). По клинической картине различают симптомный (синкопальный) и бессимптомный (бессинкопальный) вариант СБ, по выраженности изменений на ЭКГ - классический (явный), интермиттирующий и латентный (скрытый) СБ.

Эпилемиология

Эпидемиология СБ изучена недостаточно. С одной стороны, в связи с недавним описанием синдрома лишь немногие кардиологи хорошо знают его клинические проявления, а с другой стороны, диагностика СБ затрудняется наличием интермиттирующих и скрытых форм синдрома и манифестацией его в виде ВС. Считается, что у мужчин СБ встречается в 3 раза, а в южно-азиатской популяции в 8 раз чаще, чем у женщин, и риск ВС выше в 5,5 раз. СБ редко встречается в педиатрической популяции. Частота встречаемости бессимптомных изменений ЭКГ, характерных для СБ, у детей является очень низкой (0,005%), даже в азиатской популяции (0,14-0,7%). Исследования пробандов из членов семей - носителей мутации гена SCN5A выявили низкую пенетрантность у детей (17%) при 100% у взрослых. Фенотип, ЭКГ и клиническая симптоматика СБ у большинства пациентов начинает проявляться только во взрослом возрасте, на четвёртом десятилетии жизни (41±15 лет). Возрастной диапазон диагностики СБ колеблется от 2 до 84 лет. По данным различных исследований, распространённость ЭКГ-признаков СБ составляет от 1 до 60 на 10 000 человек, среди жителей Европы - 1-5 на 10 000 человек. В странах Юго-Восточной Азии и Японии распространённость СБ существенно выше. В данном регионе значительно распространены случаи внезапной ночной смерти в молодом возрасте (в год от 4 до 10 случаев на 10 000 жителей, в том числе в Лаосе - 1 случай на 10 000 жителей; в Таиланде - 26-38 на 100 000 жителей). В этих странах синдром часто проявляется внезапной ночной необъяснимой смертью (sudden unexpected nocturnal death syndrome), в незапной младенческой смертью (sudden infant death syndrome), а для обозначения людей, умерших во сне, даже существуют специальные названия: bangungut («стонущий во сне») на Филиппинах, non-lai tai в Лаосе и lai-tai («смерть во сне») в Таиланде, роккигі в Японии. Существует мнение, что до 50% случаев ВС среди пациентов без органических поражений сердца в этом регионе может быть вызвано СБ.

Транскрипция натриевых каналов в человеческом сердце может значительно варьировать между расами и отдельными людьми. С. R. Вегла et al (2006) предложили некоторые доказательства гипотезы о том, что высокой частоте встречаемости СБ среди представителей азиатской расы может способствовать полиморфизм в промоторной зоне SCN5A (частое явление среди азиатской расы), который модулирует сердечную проводимость. Последовательность промотора SCN5A идентифицировала вариант гаплотипа, состоящего из 6-ти полиморфизмов с почти полным нарушением равновесия сцепления (linkage). Этот гаплотип встречается с аллельной частотой 22% у представителей азиатской расы и не наблюдается в контрольной группе (белой и негритянской расы). СБ редко регистрируется у афроамериканцев, с другой стороны, в Европе СБ чаще выявляется у представителей «кавказского» этнического типа и выходцев из стран Восточной Европы. По-видимому, следует ожидать достаточно высокой распространённости СБ в российской популяции.

Этиология

В настоящее время СБ считается первичной «электрической» болезнью сердца, развивающейся вследствие аномальной электрофизиологической активности эпикарда правого желудочка в области выносящего тракта. Генетической основой СБ является мутация гена SCN5A на коротком плече 3-й хромосомы 3p21-24. Этот ген кодирует структуру белка α -субъединицы натриевых каналов, которые обеспечивают натриевый ток ПД. Этот же ген поражён при третьем молекулярно-генетическом варианте LQTS (LQT3) и при синдроме Ленегра, также ассоциированных с

высоким риском внезапной аритмогенной смерти. Насчитывается более 100 возможных мутаций гена SCN5A. Исследования 24 геновариантов показали, что нарушения функционирования натриевых каналов происходят вследствие изменения уровня экспрессии гена, изменения вольтаж- и времязависимой активации, инактивации и реактивации, изменения времени вхождения натриевых каналов в состояние промежуточной инактивации и ускоренной инактивации каналов. Мутации гена SCN5A обнаруживаются у 18-30% пациентов с СБ, больше при семейных случаях. Белок гена SCN5A имеет большие размеры (2016 аминокислот), и это существенно осложняет его генетические исследования. Лишь некоторые мутации SCN5A были изучены в системах экспрессии и была показана потеря функций по следующим механизмам: 1) нарушение в экспрессии натриевого канала; 2) изменения зависимости между вольтажом и временем активации, инактивация или реактивация натриевого тока (INa); 3) состояние промежуточной инактивации входа в натриевый канал с медленным восстановлением этого состояния; 4) ускоренная инактивация натриевого канала. В системе экспрессии in vitro преждевременная инактивация натриевого канала иногда наблюдается при физиологических, но не при комнатных температурах. С момента публикации этой информации было идентифицировано достаточно много пациентов с синдромом Бругада, у которых под влиянием повышенной температуры тела развивалась ВЖТ.

Несомненно, СБ вызывается патологическими вариантами и других генов, ответственных за кодирование каналов и белков ионного транспорта (например, имеется описание бессимптомного варианта СБ при мутации, приводящей к нарушению связи кальмодулина с натриевым каналом и к изменениям модуляции работы натриевого канала ионами кальция). Был найден также второй локус, в 3-й хромосоме, близкорасположенный, но отличающийся от локуса, где находится ген SCN5A. Найденный локус показал значительную генеалогическую корреляцию, при этом синдром был связан с прогрессивными нарушениями проводимости, низкой чувствительностью к прокаинамиду и относительно хорошим прогнозом. Указанный ген был недавно идентифицирован как глицерол-3-фосфат-дегидрогеназа 1-го типа (GPD1L) [270]. Было показано, что мутация в GPD1L приводит к частичному снижению тока INа.

Целью генетических анализов является содействие в постановке клинического диагноза, раннего выявления родственников с потенци-

альным риском внезапной смерти, а также развитие научного прогресса в понимании гено-фенотипической связи. СБ наследуется по аутосомнодоминантному типу.

Электрофизиологические аспекты

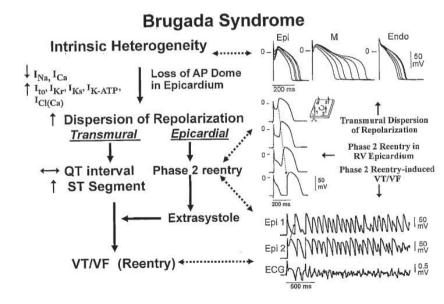
Ионным механизмом СБ при мутации гена SCN5A является уменьшение количества или ускоренная инактивация натриевых каналов в клетках эпикарда правого желудочка, приводящие к уменьшению плотности потока натрия и преждевременной реполяризации эпикарда [88-91, 93, 259]. В экспериментах in vivo активация Іtо приводит к парадоксальному удлинению длительности ПД в желудочках собак, но в тоже время вызывает укорочение длительности ПД в желудочках животных с коротким ПД (крысы и мыши). Функция натриевых каналов нарушается также вследствие перемещения их с поверхности клеток в эндоплазматический ретикулум. Потеря вершины ПД с характерной «вырезкой» в начале фазы плато на некоторых участках эпикарда при том, что в эндокарде ПД имеет нормальную величину, создаёт дисперсию реполяризации стенки желудочка и трансмуральный градиент напряжения, что на ЭКГ проявляется подъёмом точки Ј. В некоторых исследованиях была подчеркнута схожесть между условиями, предрасполагающими к повторному входу во 2-й фазе, и признаками, сопутствующими СБ. Потеря «свода» ПД в эпикарде (но не в эндокарде) генерирует трансмуральный ток, проявляющийся на ЭКГ элевацией сегмента ST. P.E.Thomsen et al (2005) подтвердили возникновение повторного входа во второй фазе ПД у человека. Потеря «свода» ПД возникает быстрей в эпикарде правого, чем левого желудочка собак вследствие более выраженной 1-й фазы (зависимой от Ito) ПД в эпикарде правого желудочка. Эта разница объясняет тот факт, что СБ - это «болезнь правого желудочка».

В прошлом предполагалось, что для симулирования СБ и получения аритмогенного субстрата необходимо снизить ток через натриевые каналы. Согласно результату недавней экспериментальной работы, выполненной на участке миокарда с артериальной перфузией, комбинация блокады INa и ICa является более эффективной, чем блокада лишь INa.

Для объяснения подъёма сегмента ST при CБ выдвинуты 2 гипотезы: 1) замедление проведения в эпикарде выводного отдела ПЖ и/или 2) усиление ПД эпикарда ПЖ, что может привести к потере «свода» ПД. Сегмент ST, в основном, является изоэлектрическим, вследствие отсутствия трансмурального градиента вольтажа на уровне плато ПД. Акценту-

ация зазубрины на ПД правого желудочка в физиологических условиях приводит к усилению трансмурального вольтажного градиента, что вызывает появление выраженной волны Ј или подъема точки Ј на ЭКГ. Если реполяризация эпикарда предшествует реполяризации клеток в зоне М и эндокарда, то зубец Т сохраняется положительным. Это проявляется реполяризацией типа «седла» (saddleback) на ЭКГ.

Более выраженная акцентуация зазубрины может сопровождаться удлинением ПД эпикарда, направление реполяризации через стенку ПЖ и трансмуральный градиент вольтажа идут в обратном направлении, приводя к развитию сегмента ST типа «свода» (coved) и инвертированию зубца Т. Замедление активации эпикарда также может способствовать инвертированию зубца Т. Наблюдаемый в эксперименте нисходящий характер сегмента ST, напоминающий R', приводит к появлению признаков блокады правой ножки пучка Гиса. Это возникает вследствие преждевременной (ранней) реполяризации эпикарда ПЖ, а не истинного нарушения в системе проводимости Гиса-Пуркинье (рис. 18).



Puc. 18. Механизм синдрома Бругада, предложенный C.Antzelevitch (цитата по Antzelevitch C., Fish JM. Therapy for the Brugada Syndrome.// Handb Exp Pharmacol 2006; 171: 305-330).

113

Возрастание градиента между эндокардом и эпикардом, когда на различных участках эпикарда реполяризация идёт с разной скоростью, приводит к выраженной дисперсии реполяризации и рефрактерности между эпикардом и эндокардом и образованию «уязвимого окна». ПД из тех мест, где он протекает быстрее, проводится к местам, где его образование задерживается, и возникает дополнительное возбуждение по типу повторного входа во 2-ую фазу ПД. Появляющиеся вследствие этого ранние экстрасистолы попадают в «уязвимое окно» и запускают желудочковую тахикардию и/или фибрилляцию желудочков.

Предполагается, что, помимо генетических нарушений, большое значение в развитии ВЖТ и фибрилляции желудочков при СБ имеет автономная нервная система. В ряде исследований показано, что активация парасимпатической системы (сон, погружение в холодную воду, ныряние, приём пищи) или торможение симпатической нервной системы усиливает аритмогенез. Действительно, в 93,3% случаев синкопальные приступы при СБ возникают в вечернее и ночное время (с 18 до 06 часов), причём чаще во второй половине ночи.

Кроме того, в патогенезе СБ играет роль дисбаланс между α - и β -адренергической стимуляцией. При проведении у пациентов с СБ вагусных проб или после введения антиаритмических препаратов I класса наблюдается увеличение подъёма сегмента ST, а при введении α -адреноблокаторов, β -адреномиметиков и ингибиторов фосфодиэстеразы III - его уменьшение.

Клиническая картина

Основные клинические признаки СБ - синкопальные состояния и эпизоды ВС. Выраженность клинических проявлений СБ определяется степенью повреждения натриевых каналов: при повреждении менее 25% каналов ЭКГ-паттерн и нарушения ритма наблюдаются только после введения блокаторов натриевых каналов, при увеличении количества повреждённых натриевых каналов свыше 25% резко возрастает риск ВС. Приблизительно 80% больных, перенесших ВС, до этого имели в анамнезе обмороки, в том числе с судорогами. У ряда пациентов приступы протекают без потери сознания, в виде резкой общей слабости и перебоев в работе сердца. Описаны различные нарушения ритма и проводимости при СБ: суправентрикулярные аритмии в 20% случаев, фибрилляция предсердий в 10-20%, атриовентрикулярная узловая тахикардия и синдром Wolf-Parkinson-White, удлинение времени восстановления синусо-

вого узла и времени синоатриального проведения, замедленное предсердное проведение и прекращение активности предсердий, однако самыми частыми и жизнеопасными являются ВЖТ и фибрилляция желудочков.

ЭКГ-признаки

Основным диагностическим критерием СБ является обнаружение на ЭКГ признаков БПНПГ с подъёмом сегмента ST (точки J) [125]. В большинстве случаев СБ эти изменения регистрируются в правых грудных отведениях (V1-V3) [83], реже в нижних [234] или в левых грудных отведениях. Также в этих отведениях может регистрироваться инвертированный зубец Т. Описаны два типа подъёма сегмента ST при СБ: «saddle-back type» («седло») и «coved type»(«свод») (см. рис. 19). Подъём «coved type» достоверно преобладает при симптомных формах СБ, с ВЖТ и фибрилляцией желудочков в анамнезе, в то время как «saddle-back type» чаще встречается при бессимптомных формах СБ.

Различают три варианта СБ. Первый вариант характеризуется подъёмом сегмента ST >2 мм (0,2 мВ), конфигурацией «coved» и отрицательным зубцом Т. При втором варианте отмечается форма «saddleback», подъём сегмента ST >2 мм (0,2 мВ) с последующим углублением >1 мм (0,1 мВ) и положительным или двухфазным зубцом Т. При третьем вари-

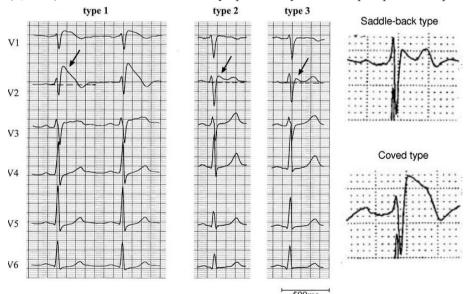


Рис 19. Разновидности синдрома Бругада.

анте наблюдаются «saddleback» или «coved» тип конфигурации, подъём сегмента $ST \le 1$ мм (0,1 мВ). Таким образом, степень элевации сегмента ST в отведении V1-V3 является независимым фактором риска для внезапной смерти или возникновения фибрилляции желудочков и к собственно CE относится только 1 вариант SE Второй и третий варианты не рассматриваются как собственно SE а лишь как бругадоподобные изменения. Однако все три варианта могут последовательно наблюдаться у одного и того же пациента, и изменения SE характеризующие SE часто носят преходящий характер.

Все эти факторы требуют поиска дополнительных методов верификации СБ. Некоторые авторы для диагностики СБ предлагают использовать высокие (на 1-2 межреберья выше) правые грудные отведения [362]. Для верификации СБ используют также тесты с введением блокаторов натриевых каналов [121]: аймалин - 1 мг/кг за 5 мин внутривенно или 400 мг перорально, новокаинамид - 10 мг/кг за 10 мин внутривенно, пилсикаинид - 1 мг/кг за 10 мин внутривенно. Тест с блокаторами натриевых каналов проводится в условиях реанимационного отделения, так как во время его проведения велика вероятность развития ВЖТ и ФЖ.

При анализе изменений ЭКГ в правых грудных отведениях необходимо проводить дифференциальный диагноз с патологическими состояниями, приводящими к элевации сегмента ST в правых грудных отведениях, такими как: гипертрофия левого желудочка, блокада левой ножки пучка Гиса, передне-перегородочный инфаркт миокарда, особенно в сочетании с блокадой правой ножки пучка Гиса, а также с генетическими аритмогенными синдромами: удлинённого интервала QT, укороченного интервала QT, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией, аритмогенной дисплазией правого желудочка. Возможны сочетания СБ с удлинением и укорочением интервала QT. Описано увеличение продолжительности зубцов P, интервалов PR и QRS, преимущественно у пациентов с мутациями SCN5A [368]. Удлинение PR при СБ отражает атриовентрикулярную блокаду I степени.

Стратификация риска внезапной смерти

Стратификация групп риска при СБ производится на основании клинических характеристик больных (ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). Необходимо учитывать:

1. Семейный анамнез. Желателен скрининг всех родственников I степе-

- ни. Каждый ребёнок от родителя с синдромом Бругада имеет 50% вероятность наследования мутации. Поскольку нет убедительных данных, связывающих положительный семейный анамнез с аритмическими осложнениями, не следует относить всех членов семьи пациента с СБ к группе повышенного риска потенциальных аритмических событий.
- 2. Генетические мутации. Сами по себе мутации в гене SCN5A не определяют группу пациентов с высоким аритмическим риском. Информация, полученная в настоящее время из генетических исследований, указывает на то, что в практической работе дорогая по стоимости идентификация специфических мутаций может быть не очень полезной ни для постановки диагноза, ни для прогнозирования. Также нет чёткой информации об активных зонах и мутациях в гене SCN5A, связанных с повышенным риском аритмических событий и внезапной смертью. Однако ранняя идентификация бессимптомных носителей СБ может предотвратить потенциальную внезапную смерть.
- 3. Синкопальные состояния. Синкопе является важным предиктором потенциальных аритмических событий. У пациентов с синкопе в сочетании со спонтанными изменениями ЭКГ аритмический риск в 6 раз выше, чем у пациентов со спонтанными изменениями ЭКГ, но без синкопе. Однако у молодых людей синкопальные состояния часто имеют вазовагальную этиологию. Пациенты, выжившие после остановки сердца, подвержены высокому риску повторных жизнеугрожающих аритмических событий (от 17 до 62% на протяжении 4-7 лет). Согласно данным исследований, у 6-19% пациентов с документально оформленными эпизодами фибрилляции желудочков или ВС на протяжении 24-39 месяцев периода наблюдения отсутствовали синкопе и ВС.
- 4. Изменения ЭКГ. Имеется общее согласие в том, что спонтанные изменения ЭКГ («coved» или «saddleback») выявляют группу пациентов с более высоким риском потенциальных аритмических событий. Часто спонтанные изменения ЭКГ могут носить интермиттирующий характер. Воспроизводимость ЭКГ-паттерна СБ при повторных записях ЭКГ составляет лишь 25%.
- 5. Холтеровское мониторирование. Холтеровское мониторирование у пациентов с СБ может помочь в диагностике СБ, выявить различные аритмии сердца, укорочение интервала QT, наличие паузозависимых правожелудочковых тахиаритмий в ночное время, высокие значения циркадного индекса (более 1,5).

6. Инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ). Роль ЭФИ в стратификации риска при СБ окончательно не установлена. По мнению братьев Brugada, ЭФИ играет важную роль; при этом предиктивная ценность положительного результата составляет 23%, а отрицательного - 93%. К группе низкого риска потенциальных аритмических событий относятся пациенты, у которых при ЭФИ не индуцируется аритмия. Тем не менее, им рекомендуется: избегать приёма антиаритмических препаратов I класса, остерегаться длительного повышения температуры тела (необходим приём жаропонижающих при лихорадке, следует избегать поездок в жаркие страны и длительного пребывания на солнце). S.G. Priori et al (2005) предлагают использование неинвазивных методов стратификации риска, основанных на изменениях ЭКГ и клинических симптомах.

Приведем клинический пример. Больной К., 30 лет. Поступил на лечение в СПбПБ №1 с диагнозом: Органическое заболевание головного мозга сочетанного генеза (нейроинфекция, интоксикация, черепномозговая травма) с аффективной неустойчивостью. Из анамнеза заболевания: в 4 года перенёс отит, осложнившийся мезотимпанитом и менингитом. В 8-летнем возрасте было сотрясение головного мозга с потерей сознания. Алкоголизируется с 17 лет, употребляет крепкие спиртные напитки, толерантность повышена до 0,5 л водки в день. Жалоб кардиологического характера не предъявляет, синкопальных состояний в анамнезе не отмечается. На ЭКГ (рис. 20А): ритм синусовый с частотой 88 в минуту. Признаки блокады правой ножки пучка Гиса, характерные для второго варианта СБ: «saddleback» - подъём сегмента STV1-3 > 2 мм (0,2 мB) с последующим углублением > 1 мм (0,1 мB), двухфазным в VI и положительным в V2-3 зубиом Т. На ЭКГ (рис. 20В) использованы высокие (на 2 межреберья выше) правые грудные отведения. Регистрируется «coved»-подъём сегмента STV1-V3>2 мм (0,2 мВ) с отрицательным зубиом TVI. По данным эхокардиографии - ложная хорда в полости левого желудочка. Представленный случай второго варианта СБ является случайной электрокардиографической находкой и служит примером врождённых бругадоподобных изменений.

Приобретённый синдром Бругада

За 15 лет изучения СБ накопились данные о приобретённом СБ. В настоящее время описаны следующие состояния и заболевания, вызывающие СБ: повышенная температура тела (бани, сауны, лихорадка), ги-

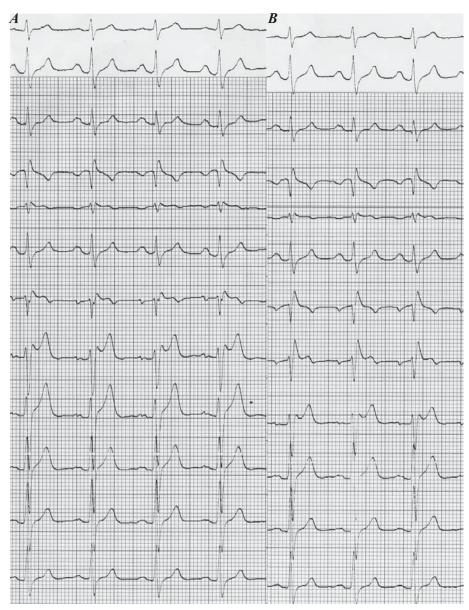


Рис. 20. Синдром Бругада (saddle-back type), второй вариант, бессимптомное течение (объяснения в тексте).

перкалиемия, гипокалиемия, гиперкальциемия, дефицит тиамина, комбинация глюкозы с инсулином, отравление этанолом, кокаином, бензином, гиперпаратиреоидизм, гипертестостеронемия, опухоли средостения, аритмогенная дисплазия правого желудочка, перикардит, инфаркт миокарда, стенокардия Принцметала, механическая обструкция выходящего тракта правого желудочка опухолями или при гемоперикарде, тромбо-эмболия лёгочной артерии, расслаивающая аневризма аорты, различные аномалии центральной и вегетативной нервной системы, мышечная дистрофия Дюшенна, атаксия Фредерика, электросудорожная терапия.

Приведем клинический пример. Больная К., 27 лет, 26.03.2008 переведена из Николаевской больницы в СПбПБ №1 с диагнозом: Ситуационно-депрессивная реакция у больной с героиновой наркоманией. Анамнез заболевания: наркотизация с 17 лет, быстро сформировалась психическая и физическая зависимость. Употребляет героин внутривенно, ежедневно, ремиссий практически нет. В последнее время доза высокая, до 3 г/сутки внутривенно. Со слов больной, дважды лечилась в НИИ имени В.М.Бехтерева, сроком 1-2 месяца, после выписки сразу возобновляла наркотизацию. В течение последних 6 месяцев дома не жила, наркотизировалась со знакомыми, у которых проживала. 3.03.2008 была найдена прохожими на улице в состоянии передозировки героином. Поступила в реанимационное отделение Николаевской больницы с диагнозом: Синдром позиционного сдавления. Ушибы мягких тканей лица. Героиновая наркомания. Осложнения: Острая почечная недостаточность. Гнойный трахеобронхит. Двухсторонняя пневмония. Сепсис. Компрессионная нейропатия левой нижней конечности. Сопутствующий диагноз: Хронический гепатит «С».

При поступлении: состояние тяжёлое. Сознание спутанное. Кожные покровы бледные, холодные. Цианоз губ. На руках следы многочисленных инъекций. Пульс 110 в минуту. АД 70/40 мм рт.ст. Дыхание спонтанное, частота 18 в минуту. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует, перистальтика сохранена. Лабораторные данные: общий анализ крови - гемоглобин 84 г/л, эритроциты 2,51, тромбоциты 312, лейкоциты 6,6. Биохимия: Na+ 142, K+ 3,5, Cl- 111, Ca2+ 2,05 ммоль/л, мочевина 6,0 ммоль/л, креатинин 69 мкмоль/л, глюкоза 4,54 ммоль/л, билирубин 8,4 мкмоль/л, белок 77 г/л, АЛТ 54 U/л, АСТ 50 U/л. Анализ мочи: плотность 1021, реакция - щелочная, белок 0,09 г/л, сахара нет, лейкоциты 4-6 в поле зрения, эритроциты 10-12 в поле зрения. На ЭКГ

от 5.03.2008 (рис. 21A): синусовая аритмия с частотой 83-96 в мин. Диффузные изменения миокарда, отражающие выраженный электролитный дисбаланс. Клинически значимое удлинение интервала QTc=508 мсек. Через 2 дня на ЭКГ (рис. 21B): ритм синусовый с частотой 83 в минуту. Бругадоподобные изменения: признаки блокады правой ножки пучка Гиса с подъёмом сегмента ST (saddle-back type). QTc=401 мсек.

Проведена терапия - инфузионная, антибактериальная, респираторная (продлённая ИВЛ, канюля удалена 20.03.2008), иммуномодулирующая, метаболическая, коррекция анемии, гемодиализ, санационные бронхоскопии. Объективный статус 26.03.2008: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Контактна, адекватна. Не лихорадит. Гемодинамика устойчивая. Дыхание жёсткое, в нижних отделах ослаблено. Рассеянные сухие хрипы в небольшом количестве. Живот не вздут, мягкий, выслушивается отчётливая перистальтика. Мочеиспускание самостоятельное, темп диуреза достаточный. В течение последних дней пребывания в Николаевской больнице настроение было снижено, плакала, говорила, что не видит выхода из сложившейся ситуации, так как не может бросить наркотики, высказывала сущидальные мысли. В таком состоянии была осмотрена психиатром и переведена для лечения в СПбПБ №1.

Психическое состояние на момент осмотра: сознание не нарушено, правильно ориентирована в месте, времени и в собственной личности. Осмотрена в кровати, соматически ослаблена, лежит в постели. На вопросы отвечает по существу, односложно, после длительной паузы. Мышление резко замедлено, с трудом осмысляет задаваемые вопросы, переспрашивает. Жалуется на бессонницу, сниженное настроение, активно просит о лечении. Обманов восприятия, бредовых идей, агрессивных, суицидных тенденций не выявляет. Критика к состоянию формальная. Память снижена, преимущественно на текущие события. Интеллект невысокий, соответствует образованию. Мышление конкретное, суждения примитивные. Соматически ослаблена. Кожные покровы бледные. Истощена. Рост 157 см. Вес 37 кг. Индекс массы тела 15 (норма 19-24). Выраженная кахексия. В области крестца пролежни. На теле множество несвежих гематом. За период пребывания больной в СПбПБ №1 отмечается стабильная ЭКГ-картина бругадоподобных изменений (рис. 21С) на протяжении 2 месяцев с обратной динамикой бругадоподобных изменений после улучшения психо-соматического состояния (рис. 21D).

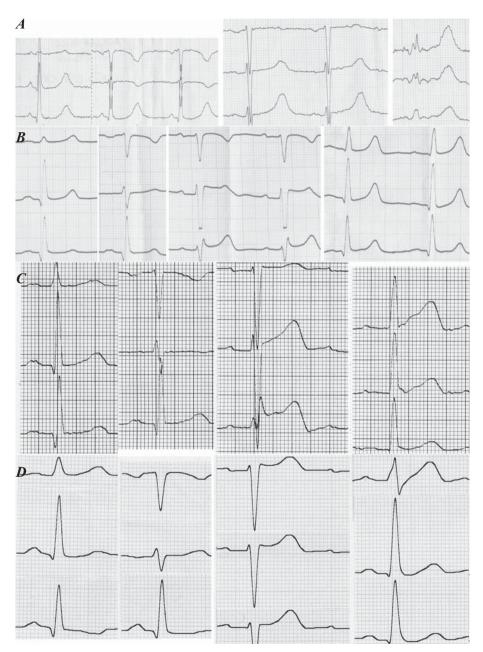


Рис. 21. Синдром Бругада (saddle-back type) (объяснения в тексте).

Лекарственно-индуцированный синдром Бругада

Приём ЛС, ингибирующих натриевые каналы, также может вызывать СБ [116, 334]. Лекарственно-индуцированный СБ описан при общей анестезии, при лечении месалазином, ваготоническими препаратами, α-адренергическими агонистами, β-адреноблокаторами, антиаритмическими препаратами Іа и Іс классов, блокаторами кальциевых каналов, антиангинальными, антигистаминовыми 1-ого поколения, антималярийными средствами, седативными, антиконвульсантами, нейролептиками, три- и тетрациклическими антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, препаратами лития. Как и при врождённом СБ, усиление эпикардиальной и трансмуральной дисперсии реполяризации в присутствии физиологических факторов и фармакологических влияний приводит к акцентуации волны Ј и к возможной потере свода ПД, содействуя тем самым возникновению экстрасистол и развитию механизму повторного входа (ге-entry) во 2-й фазе ПД.

Определённые физиологические условия (ишемия, гипертермия, метаболическое ингибирование) или фармакологические воздействия (блокаторы INa или ICa или активаторы IK-ATP, Ito, IKr, IKs) могут приводить к укорочению длительности ПД в клетках желудочков собак и семействе кошачьих, имеющих обычно выпуклый Ito. В этих условиях эпикард сердца собак проявляет реполяризацию по принципу «всё или ничего», вследствие изменений в равновесии токов, проходящих в конце 1-й фазы ПД. Реполяризация «всё или ничего» возникает в тот момент, когда 1-я фаза ПД достигает 30 мВ, что приводит к потере «свода» ПД и при этом выходящие токи превышают входящие. Потеря «свода», в основном, происходит лишь в некоторых зонах эпикарда, в то время как в других его зонах возникает выраженная ТДР, как и в глубине желудочковой стенки между эпи- и эндокардом. Переход «свода» ПД от эпикарда, где он поддерживается до тех зон, где «свод» обычно исчезает, может приводить к развитию локального механизма повторного возбуждения. Этот круговой механизм (circus), называемый повторным входом во 2-й фазе, может привести к появлению экстрасистолы, запускающей re-entry. Такой механизм возникает в том случае, если эпикард ПЖ подвергается следующим влияниям: введению препаратов, открывающих калиевые каналы (например, пинасидил), блокаторов натриевых каналов (флекаинид) и блокаторов кальциевых каналов (верапамил); повышению [Ca2+]; метаболическому ингибированию или ишемии.

Парасимпатические агонисты (ацетилхолин) способствуют потери «свода» ПД вследствие угнетения ICa и/или усиления калиевого тока. Агонисты β-адренергических рецепторов возобновляют «свод» ПД, так как они усиливают ICa. Блокаторы натриевых каналов также способствуют потери «свода» ПД правого желудочка собак, вследствие негативного изменения вольтажа в начале 1-й фазы. Эти наблюдения соответствуют тому факту, что у пациентов с СБ усиливается подъём сегмента ST при проведении у них вагусных проб или введения антиаритмических препаратов I класса. Кроме того, у этих пациентов наблюдается нормализация сегмента ST после введения β-адренергических стимуляторов и ингибиторов фосфодиэстеразы.

Синдром Бругада в условиях психиатрического стационара

Имеющиеся в медицинской литературе сообщения о СБ, тесно ассоциированном с приёмом психотропных препаратов, касаются, в основном, суицидов, случаев передозировки и интоксикации, то есть при токсических дозах лекарственных средств (overdose), либо при неблагоприятных лекарственных комбинациях [106, 288, 338].

Описаны случаи регистрации на ЭКГ синдрома Бругада при лечении субтерапевтическими дозами антиконвульсантов [78], при передозировке солями лития и при лечении литием в дозах терапевтического стандарта [157], при интоксикации трициклическими антидепрессантами: амитриптилином [106], имипрамином и дезипрамином [99], амитриптилином и мапротилином [288], нортриптилином [380], клоназепамом [77,144], кломипрамином [116], селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [338], антипсихотиками [338].

При исследовании 98 пациентов с интоксикацией антидепрессантами СБ отмечался в 15 случаях, при этом общая летальность у пациентов с СБ увеличивалась с 2,4% (в общей группе) до 6,7% [191]. F.Roleuau et al (2001) представили три случая СБ при комбинации антидепрессантов и нейролептиков: амитриптиллин с фенотиазином, локсапин с трифлуоперазином, а также при передозировке атипичного антидепрессанта флуоксетина.

В повседневной практической работе мы наблюдаем появление БП-НПГ необычной формы (с невыраженным, менее 1 мм, подъёмом сегмента ST) конфигурации «saddle-back type» у пациентов, принимающих психотропные препараты в дозах терапевтического стандарта. При этом регистрация таких бругадоподобных изменений на ЭКГ сопровождает ухудшение психосоматического состояния больных по типу «чрезмерной транквилизации», с симптомами общей слабости, сонливости, гипотонии, брадикардии, что напоминает клиническую картину глубокой гиперседации. После коррекции терапии или отмены психотропного препарата наблюдается быстрая обратная динамика ЭКГ-изменений вслед за улучшением клинического состояния больных [39].

Больная Т., 74 г. Находилась на лечении в СПбПБ №1 с 16.12.2006 по 1.05.2007 с диагнозом: Сосудистое заболевание головного мозга. Психоорганический синдром с явлениями спутанности. Из анамнеза заболевания: в течение 30 лет страдает гипертонической болезнью, гипотензивные препараты принимает нерегулярно, случаются подъёмы АД до 220/110 мм рт ст. Последние 15 лет страдает сахарным диабетом 2 типа. В ноябре 2006 года перенесла острое нарушение мозгового кровообращения с правосторонним спастическим гемипарезом, находилась на лечении в неврологическом отделении по поводу острого нарушения мозгового кровообращения. В больнице ночами не спала, была возбуждена, тревожна. После выписки дома бегала по соседям, стучала в двери, подожгла входную дверь. Осмотрена психиатром, дано направление на стационарное лечение.

Психическое состояние: внешне неряшлива, себя обслуживает частично. Благодушна, словоохотлива, речь смазана. Во время беседы выявляет тревожность, плаксивость, легко раздражается. Отчётливой бредовой симптоматики не строит. Память снижена диффузно, более на текущие события. Без агрессивных и сущидных тенденций. Осмотрена терапевтом: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы чистые, обычного цвета. Пастозность нижних конечностей. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны, пульс 82 в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 160/100 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Стул, диурез в норме. На ЭКГ от 10.01.2007 (рис. 22А): выраженная синусовая тахикардия с частотой 142 в минуту. Признаки гипертрофии левого желудочка. Диффузные изменения миокарда. Диагноз: ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 3 ст. очень высокий риск. НК IIA ст. Сахарный диабет 2 типа. По заключению невролога: Гипертоническая болезнь 3 ст. Атеросклероз сосудов мозга. Церебро-васкулярная болезнь. Острое нарушение мозгового кровообращения от ноября 2006 года по ишемическому типу с правосторонним гемипарезом. Диабетическая энцефалополиневропатия. Получала сердечные, сосудистые, гипогликемические, общеукрепляющие препараты, малыми дозами нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты. Ухудшение психосоматического состояния 15.02.2007, когда во время обеда больная кратковременно потеряла сознание. Осмотрена терапевтом. Состояние средней тяжести, лежит в постели, глаза закрыты, дыхание глубокое. Пастозность лица и конечностей. АД 110/55 мм рт ст, пульс 60 в минуту, тоны сердиа приглушены, аритмичны. В лёгких дыхание жёсткое, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Анализ крови: в норме. Глюкоза крови 9,7 ммоль/л.

На ЭКГ от 15.02.2007 (рис. 22В): ритм синусовый с частотой 70 в минуту. Умеренная предсердная экстрасистолия. Гипертрофия левого желудочка. Признаки блокады правой ножки пучка Гиса с «saddle-back»-подъёмом сегмента STV1-V3≤1 мм (0,1 мВ). Отчётливые диффузные изменения миокарда. Заключение: ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Ухудшение. Гипертоническая болезнь 3 ст. Нарушение ритма по типу экстрасистолии. Сахарный диабет 2 типа. Лечение: Sol. Natrii chloridi 0,9%-300,0, Sol. Kalii chloridi 4%-10,0, Prednisoloni 60 тg, Sol. Corglyconi 0,06%-1,0 внутривенно капельно №5, Sol. Cordiamini 2,0 внутримышечно - 2 раза №2. После проведённой интенсивной терапии состояние пациентки улучшилось. На ЭКГ от 20.02.2007 (рис. 22С): синусовая тахикардия с частотой 110 в минуту. Частая предсердная экстрасистолия. Обратная динамика «бругадоподобных» изменений. Улучшение метаболизма миокарда.

Больной К., 20 лет. Поступил в СПбПБ №1 27.10.2008 переводом из психо-неврологического интерната с диагнозом «Умеренная умственная отсталость (нерезко выраженная имбецильность). Аффективная неустойчивость, психопатоподобное поведение» для подбора психокоррегирующей терапии. Из направления: состояние ухудшилось в течение 10 дней, стал расторможен, злобен в отношении проживающих и медперсонала, ломает бытовую технику у проживающих, сломал кровать, стучит головой, ногами по стенам. Вербальной коррекции не поддаётся, медикаментозная коррекция эффекта не даёт. Из анамнеза: в раннем возрасте (около 5 месяцев) перенёс тяжёлую черепно-мозговую травму, по поводу которой проводилась трепанация черепа. До года наблюдался неврологом, получал восстановительную и рассасывающую терапию. В

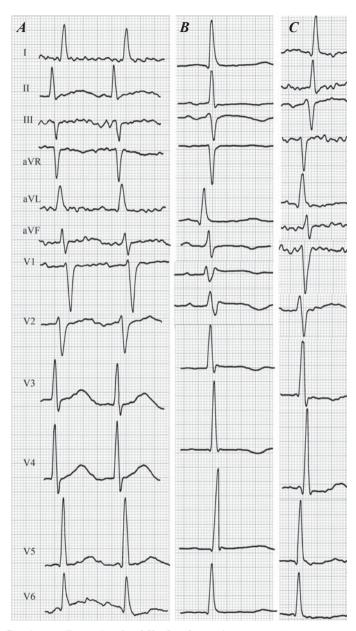


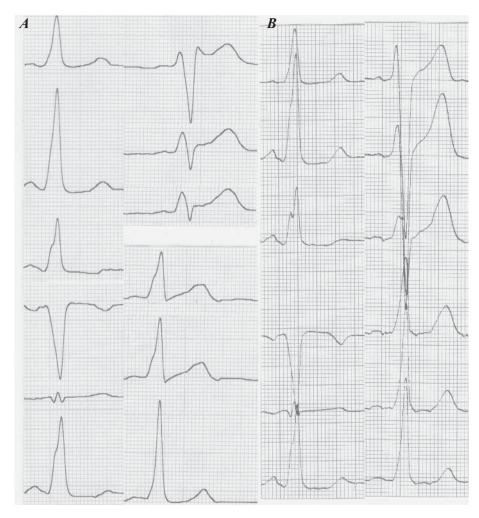
Рис 22. Синдром Бругада (saddle-back type), третий вариант, при лечении психотропными препаратами (объяснения в тексте).

1,5-годовалом возрасте был повторно госпитализирован с ухудшением состояния (внутричерепная гипертензия, судорожный синдром). Проводилась повторная трепанация черепа, шунтирование. В последующем стал получать противосудорожное лечение, периодически наблюдались судорожные припадки. Стал отставать в психомоторном развитии. С 4 лет проживает в учреждениях соцобеспечения. Пытался учиться во вспомогательной школе, был признан необучаемым. Психиатрический диагноз: Олигофрения в степени имбецильности с аффективной неустойчивостью. Судорожный синдром. Назначено: усиленное наблюдение. Карбамазепин 0,2х3 раза в день, тизерцин 0,025х3 раза в день, клопиксол 5 мг х3 раза в день, витамины В1 и В6. На ЭКГ от 28.10.08 (рис 23А): ритм синусовый с частотой 71 в минуту. Синдром преждевременного возбуждения желудочков. Признаки блокады правой ножки пучка Гиса с «saddle-back»-подъёмом сегмента STV1-V3. Снятая ЭКГ сопровождала клиническую картину «чрезмерной транквилизации». Через сутки психосоматическое состояние пациента улучшилось. На ЭКГ от 29.10.08 (рис 23В): синусовая аритмия с частотой 79-96 в минуту. Синдром преждевременного возбуждения желудочков без бругадоподобных изменений.

Бругадоподобные изменения 3 типа мы регистрируем довольно часто, особенно, на ранних сроках или в момент наращивания доз при лечении антидепрессантами (в том числе атипичными, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина), нейролептиками, антиконвульсантами и бензодиазепиновыми анксиолитиками, а также у пациентов среднего и пожилого возраста, с сопутствующей соматической патологией. Интересно, что наблюдаемые бругадоподобные изменения сопровождают клиническую картину транзиторной глубокой гиперседации, с обратной динамикой соответственно улучшению психосоматического состояния, и свидетельствуют, по-видимому, о кардиотоксическом действии нейротропных препаратов.

Синдром укороченного интервала QT (Short QT syndrome- SQTS)

Недавно описанный (термин предложен I.Gussak et al. в 2000 г.) SQTS - это наследственное заболевание, характеризующееся укорочением интервала QTc менее 340 мс, синкопальными эпизодами, пароксизмами фибрилляции предсердий и высоким риском жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, в том числе в педиатрической популяции и среди молодых людей с анатомически здоровым сердцем [348].



Puc 23. Синдром Бругада (saddle-back type), третий вариант, у пациента с синдромом WPW при лечении психотропными препаратами (объяснения в тексте).

Историческая справка

Первое сообщение о SQTS было представлено I.Gussak et al. в 2000 г. 17-летняя девушка поступила в стационар с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, осложнённой отёком лёгких. После восстановления синусового ритма посредством кардиоверсии на ЭКГ обнаружилось укорочение интервала QT=280 мсек. У её 51-летней матери в анамнезе отмечалось три приступа сердцебиений, два из которых были задокументированы как пароксизмы фибрилляции предсердий. Интервал ОТ равнялся 230 мсек. У 21-летнего брата пациентки, не предъявлявшего никаких жалоб на сердце, на ЭКГ было зарегистрировано укорочение интервала QT=240 мсек и за период наблюдения отмечались кратковременные эпизоды сердцебиений с фибрилляцией предсердий на ЭКГ. Дедушка по материнской линии умер в возрасте 84 лет. Интерпретация его ЭКГ была такова: постоянная форма фибрилляции предсердий, гипертрофия левого желудочка, укорочение интервала QT=300 мсек. Таким образом, I.Gussak et al. (2000) впервые описали новый клинико-электрокардиографический синдром, названный ими синдромом укороченного интервала QT.

В 2003 году F.Gaita et al., изучив 6 родственников из двух семей с укорочением интервала QT, отметили наследственный характер нового синдрома и безусловную связь между укорочением интервала QT и риском BC, в том числе в юном возрасте. В их исследовании одна 37-летняя женщина внезапно скончалась, не дождавшись ЭФИ. Всем исследуемым пациентам впоследствии были установлены кардиовертеры-дефибрилляторы. Последующие годы ознаменовались изучением генетических и электрофизиологических основ синдрома укороченного интервала QT, как первичной «электрической» болезни, врождённой каналопатии сердца.

Этиология

Причиной SQTS являются нарушения в тех же генах, которые ответственны за частые формы LQTS [275]. Однако функциональные эффекты мутаций, приводящих к синдрому SQTS, диаметрально противоположны. R.Brugada et al. (2004) впервые сообщили о генетическом дефекте, ответственном за этот синдром (SQTS1) - двух различных мутациях типа «missense», проявляющихся заменой одной аминокислоты на другую (см. табл. 9). При этом аспарагин в позиции 588 заменяется на лизин в HERG (N588K), приводя к усиленной функции позднего вы-

прямительного (rectifier) канала быстрой активации IKr. C.Bellocq et al. (2004) открыли ещё один ген - SQTS2. Мутация типа missense в KCNQ1 (KvLQT1) вызывает активацию функции IKs. Третий ген (SQT3), открытый S.C.Priori et al (2005), связан с геном KCNJ2, кодирующим выпрямительный канал (rectifier) входа. Мутации в KCNJ2 вызывают усиление функции IK1, что приводит к укорочению интервала QT. При SQT3 интервал QTc составляет менее 330 мс и не является таким коротким, как при SQT1 и SQT2. Наследственная форма синдрома укороченного интервала QT наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Изменённые калиевые каналы характеризуются увеличением калиевых токов и скорости реполяризации, что на ЭКГ проявляется укорочением интервала QT. Так же, как и при синдроме удлинённого интервала QT, нарушение нормальной продолжительности процессов реполяризации в миокарде желудочков ведёт к значительной негомогенности электрических процессов, способствующей развитию жизнеугрожающих желудочковых аритмий типа ВЖТ - причины синкопальных состояний и внезапной смерти.

Электрофизиологические аспекты

Экспериментальное исследование миокарда левого желудочка при синдроме SQTS подтвердило гипотезу о том, что усиление выходящего реполяризирующего тока может укорачивать ПД преимущественно в М-клетках, повышать ТДР и генерировать субстрат для механизма повторного входа ге-entry. Использованный в этом эксперименте препарат пинацидил, открывающий калиевые каналы, вызывал гетерогенное укорочение длительности ПД в различных типах клеток, составляющих желудочковую стенку, генерируя при этом субстрат для возникновения желудочковых тахикардий в условиях короткого интервала QT. ВЖТ может быть индуцирована программированной электрической стимуляцией. ТДР также увеличивается при введении изопротеренола, при этом возтаблица 9.

Молекулярно-генетические варианты синдрома укороченного интервала QT

	Локализация	Ген	Белковый продукт
SQT1	7q35-36	KCNH2	α-субъединица калиевого канала (IKr)
SQT2	11p15.5	KCNQ1	α-субъединица калиевого канала (IKs)
SQT3	17q23.1-q24.2	KCNJ2	α-субъединица калиевого канала (IKr)

растает индуцируемость желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков, при этом аритмия носит более упорный характер. Увеличение ТДР более чем до 55 мс было связано с повышенной индуцируемостью жизнеугрожающих желудочковых тахикардий. В экспериментальной модели SQTS для индуцирования ВЖТ необходима дисперсия реполяризации, превышающая 90 мс. Более выраженная индуцируемость при SQTS возникает вследствие снижения длины волны (продукт рефрактерного периода и скорости проведения) повторного входа, которая укорачивает путь, необходимый для поддержки механизма ге-entry. При программируемой электрической стимуляции у пациентов с синдромом SQTS наблюдается выраженное укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий и желудочков. Практически у всех пациентов (в 80-90% случаев) при проведении ЭФИ индуцируются желудочковые тахикардии, преимущественно, фибрилляция или трепетание желудочков.

ЭКГ-признаки

Нормальной продолжительностью интервала QTc считаются значения от 360 до 440 мсек. Значения QTc<340 мс могут служить основанием для постановки диагноза SQTS, значения QTc 340-360 мс являются пограничными. Характерны высокие, остроконечные и симметричные зубцы Т. Отмечается также удлинение интервала Тр-Те (от вершины до окончания зубца Т) и увеличение в ряде случаев амплитуды зубцов U.

Клиническая картина

SQTS характеризуется синкопальными состояниями, предсердными и желудочковыми аритмиями [345]. Наиболее часто встречаются пароксизмальные или постоянные формы фибрилляции предсердий (у 70% больных) [111], желудочковые тахикардии ВЖТ, фибрилляция и трепетание желудочков, в связи с чем SQTS рассматривается как предиктор внезапной кардиогенной смерти [127]. Клиническая манифестация синдрома может быть в очень юном возрасте. Сообщается о злокачественных формах SQTS у новорожденных, что рассматривается как возможная причина необъяснимой смерти в раннем детском возрасте (neonatal sudden cardiac deaths и sudden infant death syndrome).

SQTS может быть как первичным, генетически детерминированным, так и вторичным, вследствие гиперкалиемии, гиперкальциемии, ацидоза, интоксикации сердечными гликозидами. Укорочение интервала QT наблюдается также в физиологических условиях при тахикардии. Интересно, что у больных с первичным укорочением интервала QT час-

то наблюдается парадоксальная реакция интервала QT при ускорении ритма: продолжительность интервала QT при росте ЧСС увеличивается и даже может достигать нормальных величин.

К настоящему времени исследования эффективности антиаритмических препаратов в лечении синдрома укороченного интервала QT проведены на небольшом числе пациентов, тем не менее доказана эффективность хинидина для пациентов, у которых заболевание вызвано мутациями в гене KCNH2. Такие антиаритмики, как соталол, ибутилид, флекаинид признаны неэффективными.

Больной Б. 32 года, БОМЖ, поступил на лечение в СПбПБ №1 14.04.2008 с диагнозом: Органическое заболевание головного мозга сочетанного генеза (черепно-мозговая травма + хронический алкоголизм) с изменениями личности, судорожными припадками в абстиненции. Из анамнеза болезни: состоит на учёте у психиатра с 2000 г., когда на фоне выраженных изменений личности, колебания настроения совершил суицидную попытку, вскрыл себе вены, длительно сохранялась субдепрессивная симптоматика. Вёл асоциальный образ жизни: в 2001 г. осуждён за хранение и сбыт наркотиков. На протяжении 6 месяцев находился на лечении в СПбПБ №1 в 2002 г., оформлена II группа инвалидности. В отделении неоднократно переносил судорожные припадки. После выписки дома не проживал, бродяжничал, алкоголизировался. Форма опьянения амнестическая, похмельный синдром сформирован, приступы с потерей сознания 1 раз в месяц. Толерантность 1,5 литра водки и 1-2 литра пива в день. В состоянии абстиненции испытывает тошноту, рвоту, головные боли, судорожные припадки. В 2008 г. осуждён за кражу (2 года условно). На ЭКГ от 21.04.2008 (рис. 24): синусовая аритмия с частотой 56-71 в минуту. Укорочение интервала ОТс до 330 мсек. Вегетативный дисбаланс. На ЭЭГ от 17.04.2008: на фоне умеренно выраженных диффузных изменений регистрируются локальные, в проекции правой лобной, центральной и височных долей. В левом полушарии имеют место ирритации, вероятно, компенсаторного характера. Эпилептической активности не выявлено. Осмотрен терапевтом: на момент осмотра грубой соматической патологии не выявлено. Заключение невролога: Смешанная энцефалопатия (посттравматическая, токсическая). Эписиндром. Представленный случай интересен выявленным при ЭКГ-скрининге укороченным интервалом ОТ при нормальной частоте ритма у больного с хроническим алкоголизмом.

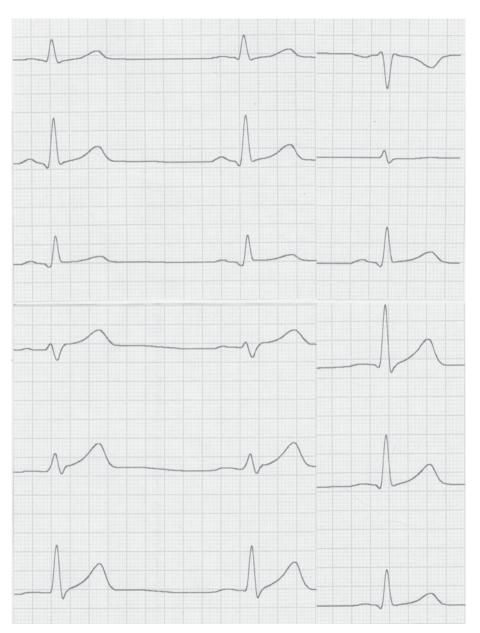


Рис. 24. Укорочение интервала QT у больного с органическим поражением головного мозга (объяснения в тексте).

ПОСЛЕСЛОВИЕ

Психиатрия всегда была и остаётся самой закрытой и особенной медицинской дисциплиной, во многом стигматизированной как для общества, так и для врачей других специальностей [82]. Данные статистики неутешительны: отмечается неуклонный рост впервые выявленных психически больных. Согласно данным доклада профессора В.Н.Краснова на XIV съезде психиатров России (2005), в лечебные учреждения страны за психиатрической и наркологической помощью ежегодно обращаются более 7,5 млн. человек. У нас 1 млн. инвалидов по психическому заболеванию, 95% из которых младше 40 лет, а 77,6% из них имеют первую и вторую группы инвалидности. Самоубийства совершают около 60 тыс. человек в гол.

С другой стороны, больные с теми или иными отклонениями в психическом здоровье составляют значительную часть пациентов, предъявляющих жалобы самым разнообразным врачам. В последние годы неуклонно увеличивается число больных с психоэмоциональными нарушениями, что связано с особенностями социально-экономической ситуации и условиями нашей жизни. Эпидемиологические исследования с использованием объективных методик свидетельствуют о том, что примерно 70% населения страны живёт в условиях хронического психоэмоционального стресса высокого и среднего уровня. Это - невротические расстройства, протекающие с тревогой, депрессией и соматовегетативными нарушениями [256]. Доля больных с тревожными расстройствами в общемедицинской практике составляет от 10 до 50%, а с депрессиями, принимающими соматические «маски» (так называемые, «маскированные» депрессии) - от 1/3 до 2/3 [174]. Такие пациенты, как правило, обращаются за помощью к врачам общего профиля или специалистам в области соматической патологии, в том числе кардиологам, с «необъяснимыми соматическими симптомами», снижающими трудоспособность. Врачи различных специальностей часто осматривают и подвергают лиц с этими состояниями многочисленным медицинским исследованиям, но редко назначают эффективное лечение или хотя бы адекватно объясняют их симптоматику. По данным исследований, к психиатрам направляются лишь 0,5-4,5% нуждающихся в их помощи пациентов.

Самое крупное международное эпидемиологическое исследование по изучению частоты психопатологических состояний в общемедицинской практике (Psychological Disorders in Primary Care) было проведено

Всемирной Организацией Здравоохранения в конце 80-гг. XX века. Оно охватывало 18 стран Америки, Европы, Азии и выявило различные отклонения в психической сфере у каждого четвёртого (24%) пациента общемедицинской сети здравоохранения, в том числе расстройства депрессивного спектра 21%, собственно депрессивные расстройства 10,4% и тревожные расстройства 10%. Дальнейшие исследования подтвердили высокую распространённость расстройств депрессивного спектра.

По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, депрессия к 2020 г. будет второй по значимости причиной инвалидизации и смертности населения Земли, уступая только ишемической болезни сердца. Заболеваемость депрессивными расстройствами, преимущественно за счёт непсихотических форм, составляет в настоящее время 1% в год. Это в 25-50 раз больше, чем 50 лет назад. Риск депрессивных расстройств в течение жизни составляет 10-25% для женщин и 5-12% для мужчин [80]. Фармацевтический бюджет в развитых странах в настоящее время определяет до 25% прямых расходов на депрессивные расстройства. Уже сегодня депрессивные расстройства являются одной из ведущих причин инвалидизации больных.

Тревожными данными располагает и детская психиатрия. Среди подростков показатель распространённости большой депрессии колеблется в пределах 5-7% (при этом на одного мальчика приходится две девочки), а «депрессивное настроение» (угрюмость, мрачность, тревожно-депрессивный кризис или депрессивность) наблюдается у 30-40% подростков. Показатели рецидива тяжёлого депрессивного расстройства и других форм депрессии в период зрелости организма у этих детей оказываются высокими и составляют соответственно 62,4% и 75,2%. Депрессия подросткового возраста несёт в себе повышенный риск развития депрессии в период зрелости организма независимо от коморбидности [148].

Другой проблемой является коморбидность соматической и психиатрической патологии. Распространённость постинсультной депрессии составляет от 20 до 65% в зависимости от критериев. Полагают, что психологические факторы могут прямо или косвенно влиять на возникновение и течение соматической патологии, и в первую очередь, таких заболеваний как стенокардия, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, некоторые виды аритмий [56]. У лиц с депрессией риск ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда почти в 2 раза выше, чем

без депрессии [104]. Депрессивные расстройства встречаются у 25-50% пациентов с острым коронарным синдромом и составляют независимый фактор риска для заболеваемости и смертности. Среди больных ишемической болезнью сердца распространённость депрессии составляет 20% (Schleifer S et al 1989, Shapiro P et al 1997), а после перенесенного инфаркта миокарда - 30% (по сравнению с 2,5-10% в общей популяции). Уровень смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и страдающих депрессией, в 3-6 раз выше, чем без депрессии (Carney R et al 1988, Frasure-Smith N et al 1993, Shapiro P et al 1997).

Свыше 80% мужского населения Российской Федерации в наши дни употребляют и 20% злоупотребляют алкоголем. Несмотря на то, что злоупотребление алкоголем характеризуется полиморфизмом изменений различных органов и тканей, клиническая картина которых составляет понятие «алкогольной болезни», проблема хронического алкоголизма находится исключительно в ведении психиатров и наркологов. При этом висцеральная патология, возникающая вследствие длительного экзогенного воздействия этанола на организм, может иметь не меньшее значение, чем симптомы поражения центральной нервной системы. В общесоматической практике всё чаще встречаются пациенты с заболеваниями внутренних органов, с диагнозами-«масками», скрывающими алкогольную патологию, когда больной умирает от аритмий или цирроза печени, так и не дожив до диагноза «алкоголизм» [55].

Алкогольное поражение сердца (термин, предложенный группой экспертов Всемирной организации здравоохранения) занимает одно из первых мест среди соматических проявлений хронического алкоголизма. Считается, что при систематическом приёме спиртного в дозе более 80 г в сутки на протяжении 10 лет в миокарде развиваются необратимые изменения, лежащие в основе алкогольной кардиомиопатии. Актуальность проблемы «алкоголь и сердце» обусловлена широкой распространённостью данной патологии. Если до начала алкоголизации заболеваниями сердечно-сосудистой системы страдает 1,3% мужчин, то к моменту обращения за медицинской помощью в связи с алкоголизмом - у каждого четвёртого (24,9%) регистрируется сердечно-сосудистая патология. Частота поражения миокарда при хроническом алкоголизме, по результатам вскрытия, составляет 87-90%. Кроме того, расстройства сердечно-сосудистой деятельности являются ведущей причиной смерти больных хроническим алкоголизмом (от 8 до 35% по разным данным) [346]. Ал-

137

когольное поражение сердца также является одним из предикторов внезапной кардиогенной смерти (в 30-80% случаев).

Уважаемые коллеги, психиатрия не является изолированной областью медицины, специализирующейся на душевной деятельности и бесконечно далёкой от соматических страданий. Автор надеется, что представленные им ЭКГ-феномены, встречающиеся в психиатрической практике, могут быть полезны в практической работе врачей-специалистов самого широкого профиля. В заключение хочется напомнить, что первый год второго тысячелетия - 2001 год - был объявлен Всемирной Организацией Здравоохранения годом психического здоровья и прошёл под девизом «Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда».

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Ажкамалов С.И., Белопасов В.В. Цереброкардиальный синдром у детей раннего возраста (дифференциальная диагностика).// Росс. вестн. перинат. и пед. 1998; 5: 26-29.
- 2. Алкогольный абстинентный синдром (подред. проф. В.В.Афанасьева).// СПб, «Интермедика», 2002.
- 3. Альтшуллер М.Д. Угасание и восстановление сердечной деятельности.// Автореферат канд. дисс. Л. 1977.
- 4. Андреев Б.В., Лиманкина И.Н. Проблема интервала QT в психиатрической практике.// Медицина XX век 2006; 4: 41-44.
- 5. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств (перевод с английского).// М. Бином 2006.
- 6. Астраханцева С.П. Изменения ЭКГ при острых нарушениях мозгового кровообращения. // Материалы конференции молодых учёных Лен. ГИДУВа. Л. 1964: 44-45.
- 7. Астраханцева С.П., Костомарова М.С. Состояние симпато-адреналовой системы в острой стадии мозгового инсульта.// Клиническая медицина. 1966; 9: 42-47.
- 8. Афанасьев В.В., Рубитель Л.Т., Афанасьев А.В. Острая интоксикация этиловым алкоголем. // Санкт-Петербург 2002.
- 9. Белобородова Э.И., Тарасова Н.С., Бурковская В.А., Белобородова Е.В. Алкогольная болезнь: интегральные аспекты патогенеза, клиники и диагностики.// Сиб. Гос. Мед. Университет, Томск; 2003: 5-14, 28-39.
- 10. Бернадский В.В. Церебро-кардиальный синдром в остром периоде ишемического инсульта.// Автореферат канд. дисс. М. 2000.
- 11. Бутаев Т.Д., Трешкур Т.В., Овечкина М.А. и др. Врождённый и приобретённый синдром удлинённого интервала QT (учебно-методическое пособие) // Инкарт. Санкт-Петербург, 2002.
- 12. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. Синдром Бругада. // Кардиология 2003; 11: 80-85.
- 13. Волынский З.М., Исаков И.И., Кейзер С.А. Влияние закрытой травмы головы на сердечную деятельность.// Бюллетень экспер. биологии и медицины. 1950; 9: 208-212; 1952; 6: 24-26.
- 14. Вудли М., Уэлан А. Терапевтический справочник Вашингтонского университета (перевод с английского).// М., Практика. 1995. 675-677.
- 15. Генерозов Э.В., Гиляров Н. А., Новикова М.В. и др. Синдром Бругада: обзор литературы и клиническое наблюдение необычного течения

- заболевания // Кардиология 2006; 46(9): 77-87.
- 16. Грудцын Г.В., Батыралиев Е.А., Дроздов Э.С. Алкогольное поражение сердца.// Кардиология 1988; 4: 106-110.
- 17. Дегтярь Г.Я. Электрокардиографическая диагностика.// М.Медицина 1966: 454.
- 18. Долгов А.М. Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте (ч. 1) // Вестник интенсивной терапии1994; 2: 10-14.
- 19. Долгов А.М. Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте (ч. 2) // Вестник интенсивной терапии 1995; 2: 15-18.
- 20. Дощицин В.Л. Практическая электрокардиография.// М. "Медицина". 1987: 279-281.
- 21. Дупляков Д.В. Шарообразное расширение верхушки левого желудочка или "takotsubo" кардиомиопатия.// Кардиология 2004; 11: 97-9.
- 22. Елисеев О.М. Справочник по оказанию скорой и неотложной медицинской помощи.// М., Медицина. 1988: 357-380, 577-579.
- 23. Ефанова Н.Н., Орлова В.А., Воскресенская Н.И. и др. МРТ-параметры подкорковых и лобных структур мозга как маркёры подверженности шизофрении.// Российский психиатрический журнал. 2005; 5: 12-15.
- 24. Ещенко Н.Д. Биохимия психических и нервных болезней // Издательство Санкт-Петербургского Университета; 2004: 152-166.
- 25. Земсков А.П., Кекелидзе З.И., Филимонов Б.А. Тяжёлый алкогольный делирий.// РМЖ 1998; 2(6): 127-137.
- 26. Исаков И.И. Нейрогенные влияния на сердце по данным ЭКГ. Дистрофия миокарда.// Л. 1971: 79-106.
- 27. Исаков И.И., Кушаковский М.С., Журавлёва Н.Б. Клиническая электрокардиография.// Л. «Медицина», Ленинградское отделение. 1984: 51-56.
- 28. Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Критические состояния в психиатрии.// М., Изд. ГМЦ ССП им. В.П.Сербского. 1997.
- 29. Кистенёв Б.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Петрова Е.А. Преходящий синдром слабости синусового узла как проявление цереброкардиального синдрома в остром периоде инсульта // Неврологический журнал 2003; 2:16-20.
- 30. Клейноцкая А.Ю. Кардиологическая патология в структуре острого нарушения мозгового кровообращения // Курортные ведомости 2007; 6(45).
- 31. Кондратьев А.Н., Кондратьева Е.А. Отрицательные тенденции в ней-

- рореаниматологии.// Интенсивная терапия 2006; 3.
- 32. Крыжановский Г.Н. Генераторы, патологические детерминанты и патологические системы в патогенезе нервно-психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия 2001; 1: 38-42.
- 33. Кушаковский М.С. Метаболические болезни сердца.// СПб Фолиант. 2000.
- 34. Кушаковский М.С., Журавлева Н.Б. Аритмии и блокады сердца.// СПб Фолиант. 1999.
- 35. Ландауэр Р.Й.Л., Карльер В.Е., Герсонс Б.П.Р. (Нидерланды) Нейробиология посттравматического стрессорного расстройства.// Социальная и клиническая психиатрия. 2003; 1: 146-150.
- 36. Лесина С.С., Кондратьев А.Н., Козляков А.В. Стойкие проявления цереброкардиального синдрома в ближайшем послеоперационном периоде (клиническое наблюдение) // Анестезиология и реаниматология 2007; 3.
- 37. Лиманкина И.Н. К вопросу о церебро-кардиальном синдроме у психически больных. Актуальные вопросы клинической и социальной психиатрии.// Изд. СЗПД 1999. 352-359.
- 38. Лиманкина И.Н. Зубец Осборна в психиатрической практике.// Вестник аритмологии 2006; 43: 53-58.
- 39. Лиманкина И.Н. Синдром Бругада и бругадоподобные изменения ЭКГ при лечении психотропными препаратами.// Вестник аритмологии 2007; 50: 40-46.
- 40. Лис М.А., Солоненко Ю.Т., Добродей М.А. Электрокардиографические критерии оценки тяжести мозговой патологии. // Рубрики: 76-29-30, 76-29-51 (январь 1996 г. декабрь 1998 г). Тема НИР: «Проявления цереброкардиального синдрома при мозговой патологии различного генеза».
- 41. Лужников Е.А. Клинико-неврологический метод диагностики острых отравлений психотропными веществами.// М., Медицина. 1980.
- 42. Лужников Е.А., Костомарова М.С. Острые отравления.// М. Медицина 1989.
- 43. Мартынов Ю.С., Бернадский В.В., Шувахина Н.А. и др. Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте // Журнал невропатологии и психиатрии. Инсульт. 2003; 9: 167.
- 44. Мартынов Ю.С., Кумар Оли К., Шувахина Н.А. и др. Цереброкардиальные нарушения при геморрагическом инсульте // Терапевтический архив 2004; 76(2): 44-49.

- 45. Морозов Г.В., Рожнова В.Е., Бабаян Э.А. Алкоголизм (руководство для врачей) //Москва «Медицина»;1983.
- 46. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении.// Неврология. Психиатрия 2004; 12(10).
- 47. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии.// Ташкент. "Медицина". Уз ССР. 1989; 207-208.
- 48. Певницкий А.А. Лечение алкоголиков по данным двухлетнего опыта в амбулатории клиники академика В.М.Бехтерева // С-Петербург 1905: 11-16
- 49. Перфилова В.Н., Тюренков И.Н., Лебедева С.А. Коррекция кардиотоксического действия хронической алкогольной интоксикации ГАМКергическими средствами.// Кардиология 2007; 6: 46-49.
- 50. Пенн М., Гриффин Б. Пороки клапана лёгочной артерии и лекарственное поражение клапанов. Глава 17, «Кардиология» под редакцией Б.Гриффина и Э.Тополя (перевод с английского А.Н.Охотина под редакцией М.А.Осипова).// Практика, Москва 2008; 361-363.
- 51. Попов В.Г., Аксёнова Г.А., Воронин В.А., Вощанова Н.П. Цереброкардиальный синдром.// Тер. Арх. 1984; 56(10): 58-61.
- 52. Рейдерман М.И. Неотложная электрокардиография.// М., Медицина. 1993: 123.
- 53. Руководство по психиатрии в 2 томах под редакцией академика РАМН А.С.Тиганова.// М. Медицина 1999.
- 54. Сиволап Ю.П. Алкогольная болезнь мозга (к вопросу систематики металкогольных психозов) // Журнал неврологии и психиатрии 2006; 5: 4-8
- 55. Сидоров П.И., Ишеков Н.С., Соловьёв А.Г. Соматогенез алкоголизма: руководство для врачей // М.:МЕДпресс-информ; 2003: 6-34.
- 56. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокардиология.// Психические расстройства в общей медицине 2007; 4: 3-9.
- 57. Снесарев П.Е. Теоретические основы патологической анатомии психических болезней.// МедГиз, Москва 1950.
- 58. Стрельчук И.В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем. // М. Медицина 1966.
- 59. Табеева Д.М., Вандыш В.В., Табеев И.Ф. Состояние вегетативной нервной системы в разные периоды алкогольного абстинентного синдрома // Журнал неврологии и психиатрии 1997; 97(9): 27-30.
- 60. Теплов С.И. Эфферентные влияния гипоталамуса на сосудистый то-

- нус и коронарное кровообращение. Современные проблемы физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы.// М. 1967: 268-286.
- 61. Угрюмов В.М. Проблема нейродистрофий внутренних органов центрального происхождения //Л. «Медицина» 1972.
- 62. Угрюмов В.М., Теплов С.И., Тиглиев Г.С. Регуляция мозгового кровообращения.// Л. «Медицина» 1984.
- 63. Усман В.Б. Электрокардиографические изменения у больных с геморрагическим и ишемическим инсультом. // Журнал неврологии и психиатрии 1977; 77(1): 44-47.
- 64. Фёдорова Н.В., Ветохина Т.Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов (учебно-методическое пособие).// Москва 2006.
- 65. Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Трунова Е.С. Кардиологические аспекты ранней постинсультной реабилитации // Практическая ангиология 2006; 4.
- 66. Фонякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте.// С-Пб. Инкарт 2005.
- 67. Фрид М., Грайнс С. Кардиология в таблицах и схемах (перевод с английского).// М., Практика. 1996: 186.
- 68. Хан М.Г. Быстрый анализ ЭКГ (перевод с английского).// СПб, Невский диалект. 2001.
- 69. Шпрах В.В., Синьков А.В., Синькова Г.М. Цереброгенные нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией.// Журнал неврологии и психиатрии 2000; 100(9): 16-20
- 70. Явкин А.П. Особенности церебральной и периферической гемодинамики у больных с хроническим алкоголизмом // Автореф. канд. дисс.- М. 1979.
- 71. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. J Am Coll Cardiol 2003; 41(5): 737-742.
- 72. Abdelmawla N, Mitchell AJ. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1. Risk factors and mechanisms. // Adv Psychiatric Treat 2006; 12: 35-44.
- 73. Abdelmawla N, Mitchell AJ. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 2. Monitoring and prevention.// Adv Psychiatric Treat 2006; 12: 100-109.
- 74. Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M et al. Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia-dependent intraventricular block // Am Heart J 1993; 126:

- 1473-1474.
- 75. Akalin F, Tirtir A, Yilmaz Y. Increased QT dispersion in epileptic children.// Acta Paediatr 2003; 92(8): 916-920.
- 76. Akashi Y.J., Nakazawa K., Sakakibara M. et al. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy.// Q J Med 2003;96:563-73.
- 77. Akhtar M., Goldschlager N.F. Brugada electrocardiographic pattern due to tricyclic antidepressant overdose. // J Electrocardiol 2006; 39(3): 336-339.
- 78. Al Aloul B., Adabag A.S., Houghland M.A., Tholakanahalli V. Brugada pattern electrocardiogram associated with supratherapeutic phenytoin levels and the risk of sudden death. // Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30(5): 713-715.
- 79. Al Chekakie MO, Ketz JM, Whinney CM. Hypothermia in a patient receiving risperidone and paroxetine.// J Clin Psychopharmacol 2006; 26(3): 332.
- 80. Al-Windi A. Depression in general practice.// Nord J Psychiatry 2005; 59: 272-277.
- 81. Andreassen OA, Steen VM. [Pharmacogenetics and tailored drug treatment in schizophrenia].// Tidsskr Nor Laegeforen 2006; 126(18): 2400-2402.
- 82. Angermeyer MC. Mental illness made public: ending the stigma?// Psychiatrische praxis 2000; 27:327-329.
- 83. Antzelevitch C. The Brugada syndrome. Diagnostic criteria and cellular mechanisms.// Eur Heart J. 2001b; 22: 356–363.
- 84. Antzelevitch C. Cellular basis and mechanism underlying normal and abnormal myocardial repolarization and arrhythmogenesis.// Ann Med. 2004; 36: 5.
- 85. Antzelevitch C. Cellular Basis for the Repolarization Waves of the ECG. // Ann NY Acad Sci 2006; 1080: 268–281.
- 86. Antzelevitch C.The Role of Spatial Dispersion of Repolarization in Inherited and Acquired Sudden Cardiac Death Syndromes.// Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007; 293: 2024-2038.
- 87. Antzelevitch C. Role of transmural dispersion of repolarization in the genesis of drug-induced torsades de pointes.// Heart Rhytm 2005; 2: 9-15.
- 88. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. // J Cardiovascular Electrophysiol 2001; 12: 268-272.
- 89. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M et al. Brugada syndrome. Report of the Second Consensus Conference.// Circulation 2005; 111: 659–670.
- 90. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J et al. Brugada syndrome: a decade

- of progress.// Circ Res. 2002; 91:1114-1118.
- 91. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM et al. Loss-of-function mutation in the cardiac calcium chanell underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, chort QT intervals, and sudden cardiac death.// Circulation 2007; 115: 442-449.
- 92. Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the Long QT syndrome.// Curr Opin Cardiol. 2002; 17: 43–51.
- 93. Antzelevitch C., Fish JM. Therapy for the Brugada Syndrome.// Handb Exp Pharmacol 2006; 171: 305-330.
- 94. Aouate P, Clerc J, Viard P, Seoud J. Propranolol intoxication revealing a Brugada syndrome // J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16(3): 348-351.
- 95. Araki T, Konno T, Itoh H, Ino H, Shimizu M. Brugada syndrome with ventricular tachycardia and fibrillation related to hypokalemia.// Circ J. 2003; 67: 93–95.
- 96. Arora S, Alfayoumi F, Srinivasan V. Transient left ventricular apical ballooning after cocaine use: is catecholamine cardiotoxicity the pathologic link? // Mayo Clin Proc. 2006; 81: 829-832.
- 97. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K et al. Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads // Am J Cardiol 1996; 78: 581-583.
- 98. Aydin M; Gursurer M; Bayraktaroglu T et al. Prominent J wave (Osborn wave) with coincidental hypothermia in a 64-year-old woman // Tex Heart Inst J 2005; 32(1), 105.
- 99. Babaliaros VC, Hurst JW. Tricyclic antidepressants and the Brugada syndrome: an example of Brugada waves appearing after the administration of desipramine.// Clin Cardiol 2002; 25: 395-398.
- 100. Bär KJ, Boettger MK, Boettger S et al. Reduced baroreflex sensitivity in acute alcohol withdrawal syndrome and in abstained alcoholics.// Drug Alcohol Depend 2006; 85: 66-74.
- 101. Bär KJ, Boettqer MK., Koshke M et al. Increased QT interval variability index in acute alcohol withdrawal // Drug Alcohol Depend 2007; 89(2-3): 259-266.
- 102. Bär KJ, Greiner W, Jochum T et al. The influence of major depression and its treatment on heart rate variability and papillary light reflex parameters.// J Affect Disord 2004; 82: 245-252.
- 103. Bär KJ, Koshke M, Boettger MK. Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia.// Schizophr Res 2007;

- 95: 115-123.
- 104. Barefoot JC, Helms MJ. Depression and longterm mortality risk in patients with coronary artery disease.// Am J Cardiol 1996; 78: 613-617.
- 105. Baroudi G, Pouliot V, Denjoy I et al. Novel mechanism for Brugada syndrome: defective surface localization of an SCN5A mutant (R1432G). // Circ Res 2001; 88: E78-E83.
- 106. Bebarta VS, Waksman JC. Amitriptyline-induced Brugada pattern fails to respond to sodium bicarbonate.// Clin Toxicol (Phila) 2007; 45(2): 186-188
- 107. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome.// Circulation 2004; 109:2394.
- 108. Benarroch. Thermoregulation: Recent concepts and remaining questions.// Neurology 2007; 69: 1293-1297.
- 109. Bezzina CR, Shimizu W, Yang P et al. Common sodium chanell promoter haplotype in asian subjects underlies variability in cardiac conduction.// Circulation 2006; 113: 338-344.
- 110. Bhuvaneswar CG, Chang G, Epstein LA, Stern TA. Cocaine and Opioid Use During Pregnancy: Prevalence and Management.// Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2008; 10(1): 59–65.
- 111. Bjerregaard P, Gussak I. Atrial fibrillation in the setting of familial short QT interval. // Heart Rhythm 2004; 1: 165.
- 112. Boggs JG, Painter JA, DeLorenzo RI. Analysis of electrocardiographic changes in status epilepticus.// Epilepsy Res 1993; 14(1): 87-94.
- 113. Borini P, Terrazas JH, Ferreira Junior A. et al. Female alcoholics: electrocardiographic changes and associated metabolic and electrolytic disorders.// Arq Bras Cardiol 2003; 81(5):506-517.
- 114. Bosacki C, Hausfater B, Koenig M et al. Hypothermies spontanees: dix observations, place du syndrome de Shapiro.// La revue de medecine interne 2005; 26: 615-623.
- 115. Bozluolcay M, Ince B, Celik Y et al. Electrocardiographic findians and prognosis in ischemic stroke.// Neurol India 2003; 51: 500-502.
- 116. Brahmi N, Thabet H, Kouraichi N et al. Brugada syndrome and other cardiovascular abnormalities related drugs intoxication.// Arch Mal Coer Vaiss 2007; 100(1): 28-33.
- 117. Brevik A, Farver D. Atypical antipsychotic induced mild hypothermia. // S D J Med 2003; 56(2): 67–70.

- 118. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM et al. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence and mortality.// Stroke 1992; 23: 1250.
- 119. Broderick JP. Heart disease and stroke.// Stroke 1993; 2: 355-359.
- 120. Brown S. Excess mortality of schizophrenia, a meta-analysis.// Br J Psychiatry 1997; 171: 502-508.
- 121. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts.// Circulation 2000; 101: 510-515.
- 122. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Brugada syndrome. // Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92: 847-850.
- 123. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Channelopathies: a new category of diseases causing sudden death.// Herz 2007; 32(3): 185-191.
- 124. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome.// J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1391-1396.
- 125. Brugada P, Brugada R, Antzelevitch C, Brugada J. The Brugada syndrome.// Arch Mal Coeur Vaiss 2005; 98(2): 115-122.
- 126. Brugada R, Hong K, Cordeiro JM, Dumaine R. Short QT syndrome. // CMAJ 2005; 173(11): 1349-1355.
- 127. Brugada R, Hong K, Dumaine R et al. Sudden death associated with short QT syndrome linked to mutations in HERG.// Circulation 2004; 109:30.
- 128. Brunetti ND, De Gennaro L, Pellegino PT et al. Intra day ECG variation alter general anesthesia in Brugada syndrome.// J Interv Card Electrophysiol 2008; 22
- 129. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular Adverse Effects of Antipsychotic Drugs.// Drug Safety 2000; 23(3): 215-228.
- 130. Burali A, Porciello PI. Osborn wave in normothermic patients?// G Ital Cardiol 1991; 21 (9), 1005-1009.
- 131. Burch G, Meyers R, Abilskow J. A new ECG pattern observed in cerebrovascular accidents.// Circulation 1954; 9(5): 719-723.
- 132. Burch G, de Pasqale N, Malaret G. Selected problems in ECG.// Ann int med. 1960; 52(3): 587-601.
- 133. Camm AJ. Drug-induced Long QT Syndrome.// Vol. 6, Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY, 2002.
- 134. Carpenter AA, Alden A. Hypothermia during transurethral resection of

- prostate.// Urology 1984; 23(2):122-124.
- 135. Carr-Locke D, Millac P. Diencephalic epilepsy in a patient with agenesis of the corpus callosum confirmed by computerised axial tomography.// J Neurol Neurosurg Psychiatry 1977; 40(8): 808-814.
- 136. Castro HJ, Antzelevitch C, Tornes BF, et al. T peak—T end and T peak—T end dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome.// J Am Coll Cardiol 2006; 47(9): 1828–1834.
- 137. Cechetto DF, Wilson JX, Smith KE. Autonomic and myocardial changes in middle cerebral artery occlusion: stroke models in the rat.// Brain Res 1989; 502: 296-305.
- 138. Cechetto DF. Experimental cerebral ischemic lesions and autonomic and cardiac effects in cats and rats.// Stroke 1993; 23: 16-19.
- 139. Center for Drug Evaluation and Research. Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances [FDA public health advisory]. Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2005 Apr 11. Available: www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm (accessed 2007 Jan 10).
- 140. Chadwick B, Waller DG, Edwards G. Potentially hazardous drug interactions with psychotics // Advances in Psychiatric Treatment 2005; 11: 440-449.
- 141. Chai CY, Lin MT. The enhancement of chlorpromazine-induced hypothermia by lesions in the anterior hypothalamus.// Br J Pharmacol 1977; 61(1): 77–82.
- 142. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D. et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation.// Nature 1998; 392: 293-296.
- 143. Chou TC. ECG in clinical practice.// NY: Grunea. Stratton. 1979: 599.
- 144. Chow BJ, Gollob M, Birnie D. Brugada syndrome precipitated by a tricyclic antidepressant.// Heart 2005; 91:651.
- 145. Christensen H, Boysen G, Christensen AF, Johannesen HH. Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke.// J Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2005; 76(2): 269-271.
- 146. Chua HC, Sen S, Cosgriff RF et al. Neurogenic ST depression in stroke.// Clin Neurol Neurosurg 1999; 101: 44-48.
- 147. Chugh P, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart.// Circulation 2000; 102: 649-654.
- 148. Clark AF. Proposed treatment for adolescent psychosis. 1: Schizophrenia

- and schizophrenia-like psychoses.// Advances in Psychiatric Treatment 2001; 7: 16-23.
- 149. Committee for Proprietary Medicinal Products: Points to Consider: The Assessment of the Potential for QT Interval Prolongation by Non-Cardiovascular Medicinal Products.// The European Agency for Evaluation of Medicinal Products 1997. [EMEA-1997].
- 150. Corovic N, Durakovic Z, Misidoj-Durakovic M. Dispersion of the corrected QT and JT interval in the electrocardiogram of alcoholic patients.// Alcohol Clin Exp Res 2006; 30(1): 150-154.
- 151. Coutts RT, Urichuk J. Polymorphic Cytochromes P450 and Drugs Used in Psychiatry.// Cell and Molecular Neurobiology 1999; 19(3): 325-354.
- 152. Crockford D. Lorazepam-induced prolongation of the QT interval in patients with schizoaffective disorder and complete av block.// Can J psychiatry 2005; 50(3): 184-185.
- 153. Crumb WJ, Beasley C, Thornton A. et al. Cardiac ion channel blocking profile of olanzapine and other antipsychotics.// Presented at the 38th American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting; Acapulco, Mexico; December 12-16, 1999.
- 154. Cuculi F, Kobza R, Ehmann T, Erne P. ECG changes amongst patients with alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. // Swiss Med Wkly 2006; 136: 223-227.
- 155. Daniel WA. Mechanisms of cellular distribution of psychotic drugs. Significance for drug action and interaction. // Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry 2003; 27: 65-73.
- 156. Daniel WA. The influence of long-term treatment with psychotropic drugs on cytochrome P450: the involvement of different mechanisms.// Expert Opin Drug Metab Toxicol 2005; 1(2): 203-217.
- 157. Darbar D, Yang T, Churchwell K. et al. Unmasking of Brugada syndrome by lithium.// Circulation 2005; 112(11): 1527-1531.
- 158. De la Cruz F. Hypothermia elicited by haloperidol in rats with hypothalamic lesions.// Exp Neurol 1988; 99(1): 234–238.
- 159. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients.// Heart 2003; 89:1027-1031.
- 160. De Sweit J. Changes simulating hypothermia in the electrocardiogram in subarachnoid hemorrhage // J Electrocardiol 1972; 5: 93-95.
- 161. Di Diego JM, Antzelevitch C. High [Ca2+]-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in isolated canine ventricular

- epicardium.// Circulation 1994; 89: 1839-1850.
- 162. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males.// Circulation 2002; 106: 2004-2011.
- 163. Dick DJ, Sanders GL, Saunders M, Rawlins MD. Chronic hypothermia following tuberculous meningitis.// J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981; 44(3): 255-257.
- 164. Duan J, Esberg LB, Ye G et al. Influence of gender on ethanol-induced ventricular myocyte contractile depression in transgenic mice with cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase.// Comp Biochem Phys A Mol Integr Physiol 2003; 134(3): 607-614.
- 165. Duclos F; Armenta J. Permanent Osborn wave in the absence of hypothermia // Rev Esp Cardiol 1972; 25 (4), 379-382.
- 166. Durakovic Z; Misigoj-Durakovic M; Corovic N. Q-T and J-T dispersion in the elderly with urban hypothermia. // Int J Cardiol 2001; 80(2-3), 221-226.
- 167. Eagle K. Osborn waves of hypothermia. // N Engl J Med 1994; 10: 680.
- 168. Eckardt L, Kirchhof P, Johna R et al. Wolff-Parkinson-White syndrome associated with Brugada syndrome.// Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24: 1423–1424.
- 169. el-Mallakh RS, Sepehri S, Lippmann S et al. ECG intervals in acute bipolar and schizophrenic relapse.// J Ky Med Assoc 1996; 94(12): 526-528.
- 170. Emslie-Smith D, Salden GE, Stilling GR. The significance of changes in the electrocardiogram in hypothermia.// Br Heart J 1959; 21: 343-351.
- 171. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model // J Am Pharm Assoc (Wash) (United States) 2001; 41(2): 192-199.
- 172. Extramiana F, Antzelevitch C. Amplified transmural dispersion of repolarization as the basis for arrhythmogenesis in a canine ventricular-wedge model of short-QT syndrome.// Circulation 2004; 110: 3661.
- 173. Fanello S, Blay M, Laine-Cessac P, Daryabin M. Hypothermia induced by neuroleptics. Clinical case report.// Rev Med Interne 2001; 22(8): 764–766
- 174. Fara M. Somatic symptoms, depression and antidepressant treatment.// Clin Psychiatry 2002; 63: 305-307.
- 175. Fauchier L. Alcoholic Cardiomyopathy and Ventricular Arrhythmias.//

- Chest 2003; 123: 1320
- 176. Fazekas T, Liszkai G, Rudas LV. Electrocardiographic Osborn wave in hypothermia.// Orv Hetil 2000; 141(43): 2347-2351.
- 177. FDA issues public health advisory for antipsychotic drugs used for treatment of behavioral disorders in elderly patients (FDA talk Paper) Rochvill (MD): US Food and Drug Administration (2006).
- 178. Fish JM, Antzelevitch C. Role of sodium and calcium chanell block in masking the Brugada syndrome.// Heart Rhythm 2004; 1: 210-217.
- 179. Fish JM, Antzelevitch C. The Link Between Hypothermia and the Brugada Syndrome.// J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15(8): 942-944.
- 180. Fisher KJ, Greiner A. «Acute Lethal Catatonia» Treated by Hypothermia.// Can Med Assoc J 1960; 82(12): 630-634.
- 181. Fleming PR, Muir FH. Electrocardiographs changes in induced hypothermia in man.// Br Heart J 1957; 19: 59-66.
- 182. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction.// Circulation 1995; 91: 999-1005.
- 183. Fukui S, Otani N, Tsuzuki N et al. Laterality of ruptured aneurysm has no influence on QT prolongation after subarachnoid hemorrhage.// Stroke 2002; 33(4): 1167-1168.
- 184. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death.// Circulation. 2003; 108: 965–970.
- 185. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment.// J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1494.
- 186. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS et al. Prevalence, trends and factors associated with antipsychotic poly-pharmacy among Medicaideligible schizophrenia patients.// J of Clin Psychiatry 2004; 65: 1377-1388.
- 187. Gaymard G, Cambon H, Dormont D et al. Hypothermia in a mesodiencephalic haematoma.// J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53(11): 1014–1015.
- 188. Giubilei F, Strano S, Imbimbo BR et al. Cardiac autonomic dysfunction patients with Alzheimer disease: possible pathogenetic mechanisms.// Alzheimer Dis Assoc Disord 1998; 12(4): 356-361.
- 189. Glassman AH, Bigger JR. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes and sudden death.// American Journal of Psychiatry 2001; 158: 1774-1782.
- 190. Glassman AH. Schizophrenia, antipsychotic drugs, and cardiovascular disease.// J Clin Psychiatry 2005; 66 Suppl 6:5-10.

- 191. Goldgran-Toledano D, Sideris G, Kevorkian JP. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome.// N Engl J Med 2002; 346: 1591-1592.
- 192. Gould L, Gopalaswamy C, Chandy F, Kim B. Electroconvulsive therapy-induced ECG changes simulating a myocardial infarction.// Arch of Int Med 1983; 143(9).
- 193. Gould L, Gopalaswamy C, Kim BS, Patel C. The Osborn wave in hypothermia.// Angiology 1985; 36 (2), 125-129.
- 194. Gubbay SS, Barwick DD. Two cases of accidental hypothermia in Parcinson's disease with unusual EEG findings.// J Neur Neurosurg Psychiat 1966; 29: 459-466
- 195. Gussak I, Bjerregaard P, Egan TM, Chaitman BR. ECG phenomenon called the J wave: history, pathophysiology, and clinical significance.// J Electrocardiol 1995; 28: 49-58.
- 196. Gussak I, Brugada P, Brugada J et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome?// Cardiol 2000; 94: 99–102.
- 197. Gussak I, Liebl N, Nouri S et al. Deceleration-dependent shortening of the QT interval: a new electrocardiographic phenomenon?// Clin Cardiol 1999; 22: 124.
- 198. Hachinski VC, Oppenheimer SM, Wilson JX et al. Asymmetry of sympathetic consequences of experimental stroke.// Arch Neurol 1992; 49: 697-702.
- 199. Hachinski VC, Wilson JX, Smith KE, Cechetto DF. Effect of age on autonomic and cardiac responses in a rat stroke model.// Arch Neurol 1992; 49: 690-696.
- 200. Hachinski VC. The clinical problem of brain and heart.// Stroke 1993; 24: 1-2.
- 201. Hagg S, Mjorndal T, Lindqvist L. Repeated episodes of hypothermia in a subject treated with haloperidol, levomepromazine, olanzapine and thioridazine.// J Clin Psychopharmacol 2001; 21(1): 113–115.
- 202. Hamilton M. Frequency of symptoms in melancholia (depressive illness).// Br J Psychiat 1989; 154: 201-206.
- 203. Hamuro A, Miyaoka H, Iguchi T, Kamijima K. Hypothermia developing during neuroleptic treatment.// Pharmacopsychiatry 1999; 32(6): 258–259.
- 204. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presense of metabolic inhibition.// J Clin Psychopharm 2004; 24(1): 62-69.

- 205. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke.// Stroke 1994; 25: 1337-1341.
- 206. Haugan S. Accidental hypothermia during treatment with a neuroleptic agent.// Nord Med 1966; 75(14): 377–380.
- 207. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology.// Eur Heart J 2000; 21(5): 1216-1231.
- 208. Heckmann JG, Lang CJ, Neundorfer B et al. Should stroke caregivers recognize the J wave (Osborn wave)?// Stroke 2001; 32 (7): 1692-1694.
- 209. Heh CW, Herrera J, DeMet E et al. Neuroleptic-induced hypothermia associated with amelioration of psychosis in schizophrenia.// Neuropsychopharmacology 1988; 1(2): 149–156.
- 210. Heilman KM, Schwartz HD, Watson RT. Hypoarousal in patients with the neglect syndrome and emotional indifference.// Neurology 1978; 28: 229-232.
- 211. Heinrich TW, Biblo LA, Schneider J. Torsade de pointes associated with ziprasidone.// Psychosomatics 2006; 47: 264-268.
- 212. Henessy S, Bilker WB, Knauss JS et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients tacing antipsychotic drugs: cohort study using administrative data.// BMJ 2002; 325: 1070.
- 213. Hermida J-S, Six I, Jarry G. Drug-induced pericarditis mimicking Brugada syndrome.// Europace 2007; 9(1): 66-68.
- 214. Hersch C. Electrocardiographic changes in head injuries.// Circulation 1961; 23: 853-860.
- 215. Herxheimer A, Healy D. Arrythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs.// BMJ 2002; 325: 1253-1254.
- 216. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage.// Stroke. 1990; 21: 1156-1161.
- 217. Hintz KK, Relling DP, Saari JT et al. Cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates cardiac contractile dysfunction, lipid peroxidation, and protein damage after chronic ethanol ingestion.// Alcohol Clin Expres 2003; 27(7): 1090-1098.
- 218. Hirashima Y, Takashima S, Matsumara N et al. Right sylvian fissure subarachnoid hemorrhage has electrocardiographic consequences.// Stroke 2001; 32: 2278.

- 219. Hirayama K, Hoshino Y, Kumashiro H, Yamamoto T. Reverse Shapiro's syndrome. A case of agenesis of corpus callosum associated with periodic hyperthermia.// Arch Neur 1994; 51(5).
- 220. Hull BE, Lockwood TD. Toxic cardiomyopaty: the effect of antipsychotic-antidepressant drugs and calcium on myocardial protein degradation and structural integrity.// Toxicol Appl Pharmacol 1986; 86(2): 308-324.
- 221. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms.// JNeurosurg. 1969; 28: 14-19.
- 222. Hurst JW. Abnormalities of the S-T segment, part I // Clin Cardiol 1997; 20: 511–520.
- 223. Hurst JW. Abnormalities of the S-T segment, part II $/\!/$ Clin Cardiol 1997; 20: 595–600.
- 224. Hurst WJ. Naming of the Waves in the ECG, with a brief assount of their genesis.// Circulation 1998; 98: 1937-1942.
- 225. Igual M, Eichhorn P. Osborn wave in hypothermia.// Schweiz Med Wochenschr 1999; 129 (6): 241.
- 226. Ibanez B, Benezet-Mazuecos J, Navarro F et al. Takotsubo Syndrome: A Bayesian Approach to Interpreting Its Pathogenesis.// Mayo Clin Proc 2006; 81(6): 732-735.
- 227. Jain U, Wallis DE, Shah K et al. Electrocardiographic J waves after resusitation from cardiac arrest.// Chest 1990; 98:1294-1296.
- 228. Jo SH, Youm JB, Lee CO et al. Blocade of the HERG human cardiac K+ channel by the antidepressant drug amitriptyline.// Br J Pharmacol 2000; 129: 1474-1480.
- 229. Johnson MH, Jones SN. Status epilepticus, hypothermia and metabolic chaos in a man with agenesis of the corpus callosum.// Neurol Neurosurg Psychiatry 1985; 48(5): 480–483.
- 230. Johnson RH, Park DM. Intermittent hypothermia. Independence of central and reflex thermoregulatory mechanisms.// J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973; 36(3): 411-416.
- 231. Johnson RH, Lambie DG, Spalding JMK. Neurocardiology: The Interrelationships Between Dysfunction in the Nervous and Cardiovascular System.// London, England: WB Saunders; 1984: 66-70.
- 232. Jolly DT, Stiell IG. Cardiotoxicity Associated with an Intentional Overdose of Maprotiline and Perphenazine: A Case Report // Can Fam Physician 1987; 33: 2627–2632.
- 233. Jow F, Tseng E, Maddox T et al. Rb+ efflux through functional acti-

- vation of cardiac KCNQ1/minK channels by the benzodiazepine R-L3 (L-364,373).// Assay Drug Dev Technol 2006; 4(4): 443-450.
- 234. Kalla H, Yan GX, Marinchak R. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant?// J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11: 95-98.
- 235. Kannan M, Wang L, Kang YJ. Myocardial oxidate stress and toxicity induced by acute ethanol exposure in mice.// Exp Biol Med 2004; 229(6): 553-559.
- 236. Kasanuki H., Ohnishi S., Matuda N., Nirei T. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease.// Circulation 1997; 95: 2277-2285.
- 237. Kasper DL, Braunwald E, Fauci A et al. Harrison's Principles of internal Medicine.// 16 thed. NY: McGraw-Hill Professional 2005.
- 238. Khan S, Plummer M, Martinez-Arizala A. Hypothermia in patients with chronic spinal cord injury.// Spinal Cord Med 2007; 30(1): 27-30
- 239. Kiang TKL, Ensom MHH, Chang TKH. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug int0eractions.// Pharmacology and Therapeutics 2005; 106: 97-132.
- 240. Kiesecker C, Alter M, Kathofer S et al. Atypical tetracyclic antidepressant maprotiline is an antagonist at cardiac HERG potassium channels.// Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2006; 373(3): 212-220.
- 241. Klingelhofer J, Sander D. Cardiovascular consequences of clinical stroke.// Baillieres Clin Neurol 1997; 6: 309-335.
- 242. Kocan MJ. The brain heart connection: cardiac effects of acute ischemic stroke.// J Cardiovasc Nurs 1998; 13: 57-68.
- 243. Koepp M, Kern A, Schmidt D. Electrocardiographic changes in patients with brain tumors.// Arch Neurol 1995; 52(2): 152-155.
- 244. Kogan A, Ghosh P, Schwammenthal E, Raanani E. Takotsubo syndrome after cardiac surgery.// Ann Thorac Surg 2008; 85(4):1439-41.
- 245. Koide T, Ozeki K, Kaihara S et al. Etiology of QT prolongation and T wave changes in chronic alcoholism.// Jpn Heart J 1981; 22(2): 151-166.
- 246. Kootstra-Ros JE, Van Weelden MJ, Hinrichs JM et al. Therapeutic drug monitoring of antidepressants and cytochrome P450 genotyping in general practice.// J Clin Pharmacol 2006; 46(11): 1320-1327.
- 247. Korpelainen JT, Huikuri HV, Sotaniemi KA, Myllyla VV. Abnormal heart rate variability reflecting autonomic dysfunction in brainstem infarction.//

- Acta Neurol Scand 1996; 94: 337-342.
- 248. KorpelainenJT,SotaniemiKA,HuikuriHV,MyllyaVV.Abnormalheartrate variability as a manifestation autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction.// Stroke 1996; 27: 2059-2063.
- 249. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Makikallio A et al. Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke.// Stroke 1999; 30: 1008-1013.
- 250. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Suominen K et al. Cardiovascular autonomic reflexes in infarction.// Stroke 1994; 25: 787-792.
- 251. Kranjcec D, Bergovec M, Rougier JS et al. Brugada syndrome unmasked by accidental inhalation of gasoline vapors.// Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30(10): 1294-1298.
- 252. Kraus F, Zondek SG. Uber die Durchtrankungsspannung.// Klin Wochensch I. Jahrgang 1992; 36: 1778-1779.
- 253. Kraus F. Ueber die Wirkung des Kalziums auf den Kreislauf.// Dtsch Med Wochensch 1920; 46: 201-203.
- 254. Krikler DM, Hollman A. The last portrait of Willem Einthoven: newly discovered links between Sir Thomas Lewis and Alexander Samojloff.// Br Heart J. 1990; 64(3): 223–226.
- 255. Krishnan SC, Antzelevitch C. Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium: Phase 2 reentry?// Circulation 1993; 87: 562-572.
- 256. Kroenke K. Patients presenting with somatic complaints: epidemiology, psychiatric comorbidity, and management.// Int J Methods Psychiatr Res 2003; 12: 34-43.
- 257. Kropp S, Lichtinghagen R, Winterstein K et al. Cytochrome P450 2D6 and 2C19 polymorphisms and length of hospitalization in psychiatry.// Clin Lab 2006; 52(5-6): 237-240.
- 258. Kupriyanov VV, Xiang B, Yang L, Deslauriers R. Lithium ion as a probe of Na+ channel activity in isolated rat hearts: a multinuclear NMR study.// NMR Biomed 1997; 10: 271-276.
- 259. Kurita T, Shimizu W, Inagaki M et al. The Electrophysioligic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome.// J Am Coll Cardiol 2002; 40: 330-334
- 260. Kutscher EC, Carnahan R. Common CYP450 interactions with psychiatric medicines: A brief review for the primary care physician.// S D Med 2006; 59(1): 5-9.
- 261. Kwon S, Lee S, Hyun M et al. The potential for QT prolongation by antiepileptic drugs in children.// Pediatr Neurol 2004; 30(2): 99-101.

- 262. Lane RD, Wallace JD, Petrovsky PP et al. Supraventricular tachycardia in patients with right hemispere strokes.// Stroke 1992; 23: 362-366.
- 263. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey P. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies // JAMA, 1998; 279: 1200-1205.
- 264. Li LM, Roche J, Sander JW. ECG changes in temporal lobe epilepsy.// Arg Neuropsychiatr 1995; 53(3-b): 619-624.
- 265. Lin J.H. and Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics // Clinical Pharmacokinetics 2003; 42: 59-98.
- 266. Liperotti R., Gambassi G., Lapane K. L. et al. Conventional and atypical antipsychotics and risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. // Archives of Internal Medicine 2005; 165: 696-701.
- 267. Litovsky SH, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol: A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium.// Circ Res 1990; 67: 615-627.
- 268. Litovsky SH, Antzelevitch C. Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium.// Circ Res 1988; 62: 116-126.
- 269. Littmann L, Monroe MH, Taylor L et al. The hyperkalemic Brugada sign.// J Electrocardiol 2007; 40(1): 53-59.
- 270. London B, Michalec M, Mehdi H et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na+ current and causes inherited arrhythmias.// Circulation 2007; 116(20): 2260-2268.
- 271. Lown B, Desilva RA, Lenson R. Roles of psychologic stress and autonomic system changes in provocation of ventricular complexes.// Am J Cardiol. 1978; 41: 979-985.
- 272. Lyon AR, Rees PS, Prasad S et al. Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy a novel pathophysiologinal Hypothesis to Explain Catecholamine induced acute myocardial stunning.// Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008; 5(1): 22-29.
- 273. Maier U, Aigner JM, Klein HE. Hypothermia caused by neuroleptics. 2 case reports and review of the literature.// Nervenarzt 1994; 65(7): 488–491.
- 274. Marayama M, Atarashi H, Ino T, Kishida H. Osborn waves associated with ventricular fibrillation in a patient with vasospastic angina.// J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13: 486-489.
- 275. Martin MD. Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations.// J

- Electrocardiol 2005; 38(4 Suppl): 75-80.
- 276. Martinez-Lopez J. Induced hypothermia: electrocardiographic abnormalities.// South Med J 1976; 69(12): 1548-1550.
- 277. Maruyama M, Kobayashi Y, Kodani E et al. Osborn Wawes: History and Significanse.// Indian Pacing and Electrophysiology Journal 2004, 4(1): 33-39.
- 278. Mashimo K, Sato S, Ohno Y. Chronic effects of ethanol on cultured myocardial cells: ultrastructural and morphometric studies.// Virchows Arch 2003; 442(4): 356-363.
- 279. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome.// Eur Heart J 1999; 20: 465-470.
- 280. Matthew H. Occupational factors and unexplained physical symptoms.// Advances in Psychiatric Treatment 1998; 4: 151-158.
- 281. Mayer H, Benninger F, Urak L et al. EKG abnormalities in children and adolescents with symptomatic temporal lobe epilepsy.// Neurology 2004; 63(2): 324-328.
- 282. McHenry LC, Tool JF, Miller HS. Long-Term EKG Monitoring in patients with cerebrovascular insuffisienty.// Stroke 1976; 6: 803-807.
- 283. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clinical and Genetic Characteristics of Long QT Syndrome.// Rev Esp Cardiol 2007; 60: 739 752
- 284. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H. A servey of sudden deth associated with the use of antipsychotics or antidepressant drugs: 49 cases in Finland.// Acta Psychiatrica Scand, 1991; 84: 58-64.
- 285. Meyer UA. Genotype or phenotype: the definition of a pharmacogenetic polymorphism.// Pharmacogenetics1991; 1: 66-67.
- 286. Mitchell JR, Surridge DH, Willison RG. Hypothermia after chlorpromazine in myxoedematous psychosis.// Br Med J 1969; 2(5157): 932–933.
- 287. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome.// J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1061-1070.
- 288. Monteban-Kooistra WE, van den Berg MP, Tulleken JE et al. Brugada electrocardiographic pattern elicited by cyclic antidepressants overdose.// Intensive Care Medicine 2006; 32(2): 281-285.
- 289. Monteiro Filho RC, Bojikian BU, Matsubara LS, Trezza E. Hypothermia clinical, laboratory and electrocardiographic changes. Report of a case.//

- Arg Bras Cardiol 1980; 35(2): 151–154.
- 290. Motin J, Bouletreau P, Petit P, Latarjet J. Accidental hypothermia during poisoning with neuroleptics and barbiturates.// Lyon Med 1973; 230(13): 53–62
- 291. Myers MG, Norris JW, Hachinski VC et al. Plasma norepinephrine in stroke.// Stroke 1981; 12: 200-204.
- 292. Myers MG, Norris JW, Hachinski VC et al. Cardiac sequelae of acute stroke.// Stroke 1982; 13: 838-842.
- 293. Natelson BH. Neurocardiology. An interdisciplinary area for the 80's.// Arch Neurol 1985; 42: 180-184.
- 294. Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy.// Epilepsia 2000; 41(5): 542-548.
- 295. Nishida K, Fujiki A, Mizumaki K et al. Canine model of Brugada syndrome using regional epicardial cooling of the right ventricular outflow tract.// J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15 (8): 936.
- 296. Norris JW, Hachinski VC. Cardiac dysfunction following strokes. In: Furlan AJ. The Heart and Stroke: Exploring Mutual Cerebrovascular and Cardiovascular Issues.// London, England: Springer-Verlag; 1987:171-183.
- 297. Norris JM, Froggatt GM, Hachinski VC. Cardiac arrhythmias in acute stroke.// Stroke 1978; 9: 392-396.
- 298. Noto T, Hashimoto H, Sugae S et al. Hypothermia caused by antipsychotic drugs in a schizophrenic patient.// J Clin Psychiatry; 1987 48(2): 77–78.
- 299. O'Brien P, Oyebode F. Psychotropic medication and the heart.// Advances in Psychiatric Treatment 2003; 9: 414-423.
- 300. Oesterheld J. TCA cardiotoxicity: the latest.// J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 34: 1460-1468.
- 301. Ogata N, Narahashi T. Block of sodium channels by psychotropic drugs in single guinea-pig cardiac myocytes.// Br J Pharmacol 1989; 97(3): 905-913.
- 302. Okada M, Nishimura F, Yoshino H et al. The J wave in accidental hypothermia.// J Electrocardiol 1983; 16: 23-28.
- 303. Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors.// Epilepsy Res 2002; 52(2): 117-127.
- 304. Oppenheimer SM. The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control.// Stroke 1993; 24: 13-15.

- 305. Oppenheimer SM. Neurogenic cardiac effects of cerebrovascular disease.// Curr Opin Neurol 1994; 7: 20-24.
- 306. Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiopraphic influences and their role in sudden death rate.// Neurology 1990; 47: 513-519.
- 307. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation.// Neurology 1992; 42: 1727-1732.
- 308. Oppenheimer SM, Hachinski VC. The cardiac consequences of stroke.// Neurol Clin 1992; 10: 167-176.
- 309. Ortega-Camicer J, Bertos-Polo J, Gutierrez-Tirado C. Aborted sudden death, transient Brugada pattern and wide Qrs dysrrhythmias after massive cocaine ingestion.// J Electrocardiol 2001; 34: 345-349.
- 310. Osborn JJ. Experimental hypothermia: Respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function.// Am J Physiol 1953; 175: 389-398.
- 311. Otero J, Lenihayn DJ. The normothermic Osborn wave induced by severe hypercalcemia.// Tex Heart Inst J 2000; 27(3): 316-317.
- 312. Otero-Anton E, Gonsalez-Quintela A, Saborido J et al. Prolongation of the QTc interval during alcohol withdrawal syndrome.// Acta Cardiol 1997; 52(3): 285-294.
- 313. Owa M, Aizawa K, Urasawa N et al. Emotional stress-induced "ampulla cardiomyopathy": discrepancy between metabolic and sympathetic innervation imaging performed during recovery course.// Jpn Circ J 2001; 65: 349-52.
- 314. Ozeke O, Selsuk MT, Topaloglu S et al. Brugada-like early repolarisation pattern associated with acute pericarditis.// Emerg Med J 2006; 23(12): 957-959.
- 315. Patel A, Getsos JP, Moussa G, Damato AN. The Osborn wave of hypothermia in normothermic patients.// Clin Cardiol 1994; 17 (5): 273-276.
- 316. Pater C. Methodological considerations in the design of trials for safety assessment of new drugs and chemical entities.// Germany Current Controlled Trials in Cardiovasc Medicine 2005, 6:1.
- 317. Perloff J.K. Neurological disorders and heart disease. Heart Disease.// A Textbook of Cardiovasc Medicine. Ed. by E. Braunvald. Philadelphia 1984; 1704-1712.
- 318. Pfister R, Erdmann E, Hoppe UC et al. The Takotsubo syndrome a psychosomatic cardiac complication.// MMW Fortschr Med 2007; 149 (1-2): 41-43.

- 319. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy. Incidence, clinical characteristics, and pathophysiology.// Chest 2002; 121: 1638-1650.
- 320. Pirenne B, Marchandise B. The electrocardiogram and hypothermia. Apropos of a cas.// Arch Mai Coeur Vaiss 1988; 81 (8): 1017-1020.
- 321. Povoa R, Arroyo JB, Ferreira C et al. Electrocardiographic changes in accidental hypothermia.// Arq Bras Cardiol 1992; 58 (1): 11-14.
- 322. Prescott LF, Peard MC, Wallace IR. Accidental Hypothermia.// Br Med J 1962; 2(5316): 1367–1370.
- 323. Priori SG, Allot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology.// Eur Heart J 2001; 22: 1374-1450.
- 324. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene.// Circ Res. 2005; 96: 800.
- 325. QT Drug Lists by Risk Groups. Available from: URL: www.torsades.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm [Last accessed February 26, 2008].
- 326. Rajamani S, Eckhardt LL, Valdivia CR et al. Drug-induced long QT syndrome: HERG K+ channel block and disruption of protein trafficking by fluoxetine and norfluoxetine.// Br J Pharmacol 2006; 149(5): 481-489.
- 327. Rampe D, Murawsky MK, Grau et al. The antipsychotic agent sertindole is a high affinity antagonist of the human cardiac potassium channel HERG.// J Pharmacol Exp Ther 1998; 286(2): 788-793.
- 328. Rankin AC, Rae AP. Cardiac arrhythmias during rewarming of patients with accidental hypothermia.// Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 289(6449): 874–877.
- 329. Ratcliffe P, Bell J, Collins K et al. Late onset post-traumatic hypothalamic hypothermia.// J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46(1): 72-74.
- 330. Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death.// Archives of General Psychiatry 2001; 58: 1161-1167.
- 331. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. QTc-interval abnormalties and psychotropic drugs therapy in psychiatric patients.// Lancet 2000; 355(9209): 1048-1052.
- 332. Rettenbacher MA, Eder-Ischia U, Bader A et al. QTc variability in schizophrenia patients treated with antipsychotics and healthy controls.// J Clin Psychopharmacol 2005; 25(3): 206-210.
- 333. Rhee JG, Lee CK, Osborn J et al. Precooling prevents overheating of subcutaneous fat in the use of RF capacitive heating.// Int J Radiat Oncol Biol

- Phys 1991; 20(5): 1009-1015.
- 334. Roberts-Thomson KS, Teo KS, Young GD. Drug-induced Brugada Syndrome with ST-T wave alternans and long QT.// Intern Med J 2007; 37(3): 199-200.
- 335. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval.// N Engl J Med 2004; 350: 1013-1022.
- 336. Roden DM. Pharmacogenetics and drug-induced arrhythmias.// Cardiovasc Res. 2001; 50: 224–231.
- 337. Rogers JF, Nafziger AN, Bertino JS. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy and toxicity of cytochrome P450 metabolized drugs.// Amer J of Medicine 2002; 113: 746-750.
- 338. Rouleau F, Asfar P, Boulet S et al. Transient ST segment elevation in right precardial leads induced by psychotropic drugs: relationship to the Brugada syndrome.// J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 61-65.
- 339. RuDusky BM. The electrocardiogram in hypothermia the J wave and the Brugada syndrome.// Am J Cardiol 2004; 93: 671–672.
- 340. Sala M, Coppa F, Cappucciari C et al. Antidepressats: their effects on cardiac chanells, QT prolongation and Torsade de pointes.// Curr Opin Investig Drugs 2006; 7: 256-263.
- 341. Sander D, Klingelhofer J. Changes of circadian blood pressure patterns and cardiovascular parameters indicate lateralization of sympathetic activation following hemispheric brain infarction.// J Neurol 1995; 242: 313-318.
- 342. Sato H, Tateishi H, Uchida T et al. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm.// In: Kodama K., Haze K. Hom M, eds. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure [in Japanese]. Tokyo: Kagakuhyouronsya Co, 1990; 56-64.
- 343. Scher AM, Young AC. The pathway of ventricular depolarization in the dog.// Circ Res 1956; IV: 461-469.
- 344. Schimpf R, Bauersfeld U, Gaita F et al. Short QT syndrome: successful prevention of sudden cardiac death in an adolescent by implantable cardioverter defibrillator treatment for primary prophylaxis.// Heart Rhythm 2005; 2: 41.
- 345. Schimpf R, Wolpert C, Bianchi F et al. Congenital short QT-syndrome and ICD treatment: inherent risk for inappropriate shock delivery.// J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 127.
- 346. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among

- elderly patients.// CMAJ 2007; 176(5): 627-632.
- 347. Schoppet M, Maisch B. Alcohol and the heart.// Herz 2001; 26(5): 345-352.
- 348. Schulze-Bahr E. Short QT Syndromes.// Herz 2006; 31: 118-122.
- 349. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G et al. Sodium channel gene (SCN5A) mutation in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease.// Hum Mutat 2003; 21: 651-652.
- 350. Schwaninger M, Weisbrod M, Schwab S et al. Hypothermia induced by atypical neuroleptics.// Clin Neuropharmacol 1998; 21(6): 344–346.
- 351. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome.// Circulation 1993; 88(2): 782-784.
- 352. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L et al. The Jervell and Lange-Nielsen Sundrome: natural history, molecular basis and clinical outcome.// Circulation 2006; 113:783-790.
- 353. Schwartz PJ. The Long QT Syndrome.// Vol.7, Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY, 1997.
- 354. Sergievsky VS, Ehrenburg TA. The question concerning the origin of the Osborn wave.// Adv Cardiol 1981; 28: 231-233.
- 355. Shah SU, Iqbal Z, White A, White S. Heart and mind: psychotropic and cardiovascular therapeutics.// Postgrad Med J 2005; 81: 33-40.
- 356. Shamgar L, Ma L, Schmitt N et al. Calmodulin is essential for cardiac IKS channel gating and assembly: impaired function in long-QT mutations.// Circ Res 2006; 98(8): 1055-1063.
- 357. Shapiro WR, Williams GH, Plum F. Spontaneous recurrent hypothermia accompanying agenesis of the corpus callosum.// Brain 1969; 92: 423-436.
- 358. Sharma RP, Janicak PG, Bissette G, Nemeroff CB. CSF neurotensin concentrations and antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder.// Am J Psychiatry 1997; 154(7): 1019–1021.
- 359. Sharkey SW, Shear W, Hodges M, Herzog CA. Reversible myocardial contraction abnormalities in patients with an acute noncardiac illness.// Chest 1988; 114(1): 98-105.
- 360. Shenoy C. Shapiro syndrome.// QJM 2008; 101(1): 61-62.
- 361. Shiloh R, Weizman A, Epstein Y et al. Abnormal thermoregulation in drug-free male schizophrenia patients.// Eur Neuropsychopharmacol 2001; 11(4): 285–288.
- 362. Shimizu W, Aiba T, Kurita T, Kamakura S. Paradoxic abbreviation of repolarization in epicardium of the right ventricular outflow tract during

- augmentation of Brugada-type ST segment elevation.// J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 86: 161-166.
- 363. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y et al. Sex hormone and gender difference-role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome.// J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18(4): 415-421.
- 364. Shimizu W, McMahon B, Antzelevitch C. Sodium pentobarbital reduces transmural dispersion repolarization and prevents torsades de Pointes in models of acquired and congenital long QT syndrome.// J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10(2): 154-164.
- 365. Shu J, Zhu T, Yang Let al. ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: cellular and clinical linkage.// J Electrocardiol. 2005; 38(Suppl): 26–32.
- 366. Sicouri S, Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs.// Expert Opin Drug Saf 2008; 7(2): 181-194.
- 367. Sirna S, Biller J, Skorton DJ et al. Cardiac evaluation of the patient with stroke.// Stroke 1990; 21: 14-23.
- 368. Smits JP, Eckardt L, Probst V et al. Genotype-phenotype relationship in in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiale SCN5A-related patients from nonSCN5A-related patients.// J Am Coll Cardiol 2002; 40: 350-356.
- 369. Snellen HA. Willem Einthoven (1860–1927): Father of Electrocardiography.// Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1995: 23–27.
- 370. Soar J, Nolan JP. Mild hypothermia for post cardiac arrest syndrome.//BMJ 2007; 335(7618): 459–460.
- 371. Solomon A, Barish RA, Browne B, Tso E. The electrocardiographic features of hypothermia.// J Emerg Med 1989; 7 (2):169-173.
- 372. Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N. Progressive Brain Volume Loss During Adolescence in Childhood-Onset Schizophrenia.// Am J of Psychiatry 2003; 160: 2181-2189.
- 373. Storch H. Accidental hypothermia-case contribution to the clinical aspects and therapy.// Z Gesamte Inn Med 1976; 31 (1): 20-24.
- 374. Straus SMJM, Bleumink GS, Dieleman JP et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death.// Archives of Internal Medicine 2004; 164: 1293-1297.
- 375. Strohmer B; Pichler M Atrial fibrillation and prominent J (Osborn) waves in critical hypothermia.// Int J Cardiol 2004; 96 (2): 291-293.

- 376. Sullivan F, Hutchinson M, Bahandeka S, Moore RE. Chronic hypothermia in multiple sclerosis.// J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50(6): 813-815.
- 377. Sudden cardiac deaths rising in young Americans. Reuters Health, March 2, 2001 http://www.reutershealth.com/frame2/arch.html.
- 378. Svigely V, Grad A, Kiauta T. Heart rate variability, norepinephrine and ECG changes in subarachnoid hemorrhage patients.// Acta Neurol Scand. 1996; 94(2):120-126.
- 379. Table of CYP substrates, ingibitors and inducers. Available from: URL: medicine.iupui.edu/flockhart/clinlist.htm [last accessed February 26, 2008].
- 380. Tada H, Sticherling C, Oral H, Morady F. Brugada syndrome mimicked by tricyclic antidepressant overdose.// J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 275.
- 381. Taggart P, Carruthers M, Somerville W. Electrocardiogram, plasma catecholamines and lipids, and their modification by oxyprenolol when speaking before an audience.// Lancet 1973; 2: 341-346.
- 382. Takeuchi T, Sato N, Kawamura Y et al. A case of a short-coupled variant of Torsades de Pointes with electrical storm.// PACE 2003; 26: 632-636.
- 383. Talman WT. Cardiovascular regulation and lesions of the central nervous system.// Ann Neurol 1985; 18: 1-12.
- 384. Tan HL, Kupershmidt S, Zhang R et al. A calcium sensor in the sodium channel modulates cardiac excitability.// Nature 2002; 415: 442-447.
- 385. Tanaka E. Toxicological interactions involving psychiatric drugs and alcohol: an update.// J of Clin Pharmacy and Therapeutics 2003; 28(2): 81-95.
- 386. Tanaka E. Update: genetic polymorphism of drug metabolizing ensimes in humans.// J of Clin Pharmacy and Therapeutics 1999; 24(5): 323-329.
- 387. Tarantino P, Appleton N, Lansdell K. Effect of trazodone on HERG channel current and QT-interval.// Eur J Pharmacol 2005; 510(1-2): 75-85.
- 388. Taylor J.R. Alcohol and strokes.// N Engl J Med 1982; 306: 1111.
- 389. Teasdale GM, Jannett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale.// Lancet 1974; 2: 81-84.
- 390. Thanacoody, Ruben HK, Thomas, Simon HL. Tricyclic Antidepressant Poisoning: Cardiovascular Toxicity. Review Article. // Toxicological Reviews 2005; 24: 3.
- 391. The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic.// Drugs FDA Draft 4 (June 10, 2004) [FDA-2004].

- 392. Thompson R, Rich J, Chmelik F, Nelson W. Evolutionary changes in the electrocardiogram of evere progressive hypothermia.// J Electrocardiol 1977; 10: 67-70.
- 393. Tigaran S, Rasmussen U, Dam M et al. ECG changes in epilepcy patients.// Acta Neurol Scand. 1997; 96(2): 72-75.
- 394. Tokgozoglu S.L., Batur M.K., Topcuoglu M.A. et al. Effect of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death.// Stroke 1999; 30: 1307-1311.
- 395. Tomaszewski W Changements electrocardiographiques observes chez un homme mort de froid.// Arch Mal Coer 1938; 31: 525.
- 396. Trenton AJ, Currier GW, Zwemer FL. Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics // CNS Drugs 2003;17:307-324.
- 397. Tseng GN. I(Kr): the hERG channel.// J Mol Cell Cardiol 2001; 33: 835–849.
- 398. Unlu M., Bengi F., Amasyali B., Kose S. Brugada-like electrocardiographic changes induced by fever.// Emerg Med J 2007; 24(1): e4.
- 399. Van de Kraats GB, Slob J, Tenback DE. [Reduction of prolonged QTc-interval related risks with neuropharmacological drugs. Recommendations for clinical practice].// Tijdschr Psychiatr 2007; 49(1): 43-47.
- 400. Van den Bergh WJ, Algra A, Rinkel GJE. Electrocardiographic Abnormalities and Serum Magnesium in Patients With Subarachnoid Hemorrhage.// Stroke 2004; 35(3): 644 648.
- 401. Van Marum RJ, Jansen S, Ponssen HH. Antipsychotic medication as a cause of deep hypothermia.// Ned Tijdschr Geneeskd 2003; 147(25): 1201–1204.
- 402. Van Marum RJ, Wegewijs MA, Loonen AJM, Beers E. Hypothermia following antipsychotic drug use.// Eur J Clin Pharmacol 2007; 63(6): 627-631.
- 403. Varley CK, McClellan J. Case study: two additional sudden deaths with tricyclic antidepressants.// J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36: 390-394.
- 404. Vassallo SU, Delaney KA, Hoffman RS et al. A prospective evaluation of the electrocardiographic manifestations of hypothermia.// Acad Emerg Med 1999; 6 (11): 1121-1126.
- 405. Victor W, Wood M. Tricyclic Antidepressants, QT Interval and Torsade de Pointes.// Psychosomatics 2004; 45: 371-377.

- 406. Vieweg WVR. Strategies to prevent fatal arrhythmias with antipsychotics.// Current Psychiatry 2002; 1(5): 10-21.
- 407. Vieweg WVR. Neu-generation antipsychotic drugs and QTc-interval prolongation. Primary Care Companion.// J Clin Psychiatry 2003; 5: 205-215.
- 408. Vieweg WVR, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes.// Psychosomatics 2004; 45: 371-377.
- 409. Villareal RP, Achari A, Wilansky S et al. Anteroapical stunning and left ventricular outflow obstruction.// Mayo Clin Proc 2001; 76: 79-83.
- 410. Volberg WA, Koci BJ, Su W et al. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics.// J Pharmacol Exp Ther. 2002; 302: 320–327.
- 411. Wasserburger RH, Alt WJ, Lloyd CJ. The normal RS-T segment elevation variant.// Am J Cardiol 1961; 8:184-192.
- 412. Watanabe N, Kobayashi Y, Tanno K et al. Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias.// J Electrocardiol 2004; 37: 191–200.
- 413. Wataru, Shimizu. Gender Difference and Drug Challenge in Brugada syndrome.// J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 70-71.
- 414. Weinberg S, Fuster J. ECG changes produced by localized hypothalamic stimulation.//Ann Int. Med. 1960; 53(2): 332-341.
- 415. Weiss DL, Seemann G, Sachse F, Dossel O. Modelling of short QT syndrome in a heterogeneous model of the human ventricular wall.// Eur Society of Cardiology 2005; 7: 105-117.
- 416. West TC, Frederickson EL, Amory DW. Single fiber recording of the ventricular response to induced hypothermia in the anethetized dog: Correlation with multicellular parameters.// Circ Res 1959; 7: 880-888.
- 417. White KD, Scoones DJ, Newman PK. Hypothermia in multiple sclerosis.// J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61(4):369–375.
- 418. Wichter T, Matheja P, Eckardt L et al. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome.// Circulation 2002; 105: 702-706.
- 419. Wilens TE, Biederman J, Baldessarini RJ et al. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents.// J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35: 1491-1501.
- 420. Witchel HJ, Hansox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia und sudden death.// J Clin Psychopharmacol 2003; 23: 58-77.
- 421. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA et al. Neurohumoral features of

- myocardial stunning due to sudden emotional stress.// N Engl J Med. 2005; 352: 539-548.
- 422. Wolpert C, Schimpf R, Giustetto C et al. Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by a mutation in HERG.// J Cardiovasc Electrophysiol. 2005; 16: 54.
- 423. Wu LS, Wu CT, Hsu La et al. Brugada-like electrocardiographic pattern and ventricular fibrillation in a patient with primary hyperparathyroidism.// Europace 2007; 172-174.
- 424. www.QTdrugs.org.
- 425. www.takotsubo.com.
- 426. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity.// Clin Sci (Lond) 2003; 105: 671–676.
- 427. Yamour BJ, Sridhakan MR, Rice JR, Floers WG. Electrocardiographic changes in cerebrovascular hemorrhage.// Am Heart J 1980; 99: 294-300.
- 428. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave.// Circulation 1996; 93: 372-379.
- 429. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada Syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation.// Circulation. 1999; 100: 1660–1666.
- 430. Yan GX, Jack Martin L.Electrocardiographic T Wave. A Symbol of Transmural Dispersion of Repolarization in the Ventricles.// J Cardiovasc Electrophysiology 2003; 14: 639–640.
- 431. Yan GX, Lankipalli RS, Burke JF et al. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: Cellular basis and clinical significance.// J Am Coll Cardiol 2003; 42: 401-409.
- 432. Yap YG, Gamm AJ. Drug induced QT prolongation and torsade de pointes.// Heart 2003; 89: 1363-1372.
- 433. Yap YG, Gamm AJ. Risk of torsade de pointes with non-cardiac drugs.//BMJ 2000; 320: 1158-1159.
- 434. Yokoyama K, Jennings R, Ackles P et al. Lack of heart rate changes during an attention demanding task after right hemisphere lesions.// Neurology. 1987; 37: 624-630.
- 435. Young DM. Risk factors for hypothermia in psychiatric patients.// Ann Clin Psychiatry 1996; 8(2): 93–97.
- 436. Zamrini EY, Meador KJ, Loring DW et al. Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses.// Neurology

- 1990; 40:1408-1411.
- 437. Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation.// Psychiatry Q 2003; 74: 291-306.
- 438. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, et al. Spectrum of ST–T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome ECG findings identify genotypes.// Circulation 2000; 102: 2849.
- 439. Zipes DP and Wellens HJ. Sudden cardiac death.// Circulation 1998; 98: 2334–2351.
- 440. Zulli R, Nicosia F, Borroni B et al. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive imprairment.// J Am Geriatr Soc 2005; 53(12): 2135-2139.

Приложение 1.

Лекарственные средства, метаболизирующиеся посредством системы цитохрома P450

CYP1A2 - антиаритмики (mexiletine, propranolol, verapamil), нейролептики (clozapine, haloperidol, olanzapine), антидепрессанты (amitriptyline, clomipramine, fluoxamine, imipramine), противовоспалительные (naproxen, acetaminophen), другие (caffeine, theophylline, warfarin).

СҮРЗА4,5,7 - является одним из самых важных, т.к. им трансформируется, по крайней мере, частично, около 60% окисляемых ЛС, включая анальгетики, прокинетики, антигистаминные, антибиотики-макролиды, противовирусные, противогрибковые, гиполипидемические, антиаритмические, антиконвульсанты, антидепрессанты, бензодиазепины, иммуномодуляторы, противоопухолевые, гормональные, глюкокортикоиды и многие другие. Хотя активность СҮРЗА4 широко варьирует, он не подвержен генетическому полиморфизму. Расположение СҮРЗА4 на апикальных энтероцитах тонкой кишки и гепатоцитах облегчает исполнение им важной роли пресистемного метаболизма ЛС («эффект первого прохождения»), предшествующего попаданию ЛС в системный кровоток.

CYP2B6 - цитостатики (cyclophosphamide, iphosphamide), другие (methadone, bupropion).

СҮР2С - представлено, в основном, четырьмя участвующими в метаболизме ЛС ферментами, из них СҮР2С9 играет самую важную роль в метаболизме ЛС и составляет, по крайней мере, 20% белков печёночных цитохромов. Несмотря на то, что семейство цитохромов СҮР2С отвечает за метаболизм меньшего количества ЛС, чем СҮР3А4 и СҮР2D6, СҮР2С9 имеет особенную важность, так как он метаболизирует варфарин, который имеет узкий терапевтический индекс. Уменьшение антикоагуляционного действия при применении индукторов (этанол, фенобарбитал и др.) или усиление при применении ингибиторов СҮР2С9 (в частности, амиодарон, статины) является частой причиной неблагоприятных побочных эффектов во время длительной терапии варфарином.

CYP2C8 - paclitaxel, torsemide, cerivastatin, repaglinide.

CYP2C9 - противовоспалительные (diclofenac, aceclofenac, meloxicam, naproxen, ibuprofen, celecoxib, antipyrin), гипогликемические (glipizide, glibenclamide, glimepiride), блокаторы ангиотензина II (losartan, inbesartan, candesartan), уросептики (dapsone), антидепрессанты (amitriptylline, fluoxetine, sertraline), нейролептики (clozapine), антикон-

вульсанты (valproic acid, phenytoin), другие (amprenavir, progesterone, dextromethorphan, methadone, carvedilol).

СҮР2С19 - ингибиторы протонной помпы (lansoprazole, omeprazole, pantoprazole), противоязвенные (ranitidine), антиконвульсанты (diazepam, phenythoin, primidone, phenobarbitone), антидепрессанты (amitriptyline, citalopram, doxepine, fluoxetine, trimipramine, moclobemide, clomipramine, sertraline), нейролептики (clozapine, perphenazine, thioridazine), барбитураты (hexobarbital, R-mephobarbital), антикоагулянты (warfarin, acenocoumarol), цитостатики (nilutamide, teniposide, tamoxiphen, cyclophosphamide), другие (indomethacin, nelfinavir, progesterone, propranolol, dextromethorphan).

СҮР2D6 - вовлечен в метаболизм 15-20% всех ЛС, включая анальгетики, антиаритмические, β-адреноблокаторы, антигистаминные, антидепрессанты, нейролептики. Активность СҮР2D6 не столь подвержена влияниям, однако существуют значительные индивидуальные различия в его активности, обусловленные генетическим полиморфизмом.

CYP2E1 - анестетики (enflurane, halothane, methoxyflurane, isoflurane), другие (acetaminophen, aniline, ethanol, theophylline).

Приложение 2. Лекарственные средства, приводящие к ингибированию системы цитохрома P450

Ингибиторы СҮРЗА4		
Противогрибковые	Кетоконазол, миконазол, интраконазол, флуконазол, клотримазол	
Антибиотики	Макролиды и азалиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин, тролеандомицин, флуритромицин, понзиномицин, джозамицин) Тетрациклины (доксициклин, тетрациклин и др.)	
Стрептограмины	Хинупристин, дальфопристин и др.	
Фторхинолоны	Норфлоксацин, ципрофлоксацин, эноксацин и др.	
Антидепрессанты	Флувоксамин, флуоксетин, норфлуоксетин, венлафаксин, пароксетин, сертралин, тразодон	
Нейролептики	Пимозид	
Противовирусные	Ампренавир, индинавир, нефинавир, ритонавир и др.	
Противоязвенные	Ранитидин, циметидин, омепразол и др.	
Гормональные	Эстроген, эстродиол, оральные контрацептивы, мифепристон	
Антагонисты кальция	Дилтиазем, верапамил, нифедипин, бибефрадил	
Антиаритмические	Амиодарон (кордарон), хинидин	
Антигипертензивные	Гидралазин и др.	
Антималярийные	Примахин	
Противотуберкулёз-	Изониазид	
Состояния и заболевания	Алкоголь, курение табака, анаши, заболевания печени, генетический полиморфизм, грейпфрутовый сок, карамболь	

ИнгибиторыСҮР1А2	
Противогрибковые	Кетоконазол
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлокса- цин
Антибиотики-макро- лиды	Эритромицин, кларитромицин
Противовирусные	Ритонавир
Противотуберкулёз- ные	Изониазид
Противоязвенные	Циметидин
Антиаритмические	Амиодарон, мексилетин
Блокаторы кальцие- вых каналов	Дилтиазем, миберфрадил
Антидепрессанты	Флувоксамин, пароксетин
Противоопухолевые	Анастрозол
ИнгибиторыСҮР2С9	
Противогрибковые	Флуконазол, кетоконазол
Антибиотики	Триметоприм
Сульфаниламиды	Сульфаметоксазол, дисульфрам, метронидазол
Противотуберкулёз- ные	Изониазид
Противовоспалительные	Фенилбутазон, диклофенак, флурбипрофен, кетопрофен, зафирлукаст
Антигистаминные	Лоратадин
Противоязвенные	Омепразол, циметидин
Блокаторы кальцие- вых каналов	Нифедипин
Антиаритмические	Амиодарон, никардипин, нифедипин
Антидепрессанты	Флувоксамин, пароксетин, сертралин
Гиполипидемические	Флувастатин, ловастатин

Приложение	3
------------	---

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT (цитата по «QT Drug Lists by Risk Groups. Available from: URL: www.torsades.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm [Last accessed February 26, 2008]» и «www.QTdrugs.org.»)

антиаритмические	Ia Ib Ic III IV классы
диуретики	кроме калийсберегающих
антиангинальные	бепридил, прениамин
гиполипидемические	статины, пробукол
сердечно-сосудистые	адреналин, папаверин, вазопрессин, фенилэфрин, кавинтон, аденозин, мидодрин
β_2 -адреномиметики	беротек, сальбутамол
бронходилататоры	эфедрин, левалбутерол, метапротеренол
антибиотики	фторхинолоны (спарфлоксацин, грепафлоксацин), макролиды (эритромицин), азалиды (азитромицин), кетолиды (телитромицин)
сульфаниламиды	бактрим, сульфаметоксазол
антипротозойные	пентамидин, сурьма
антималярийные	хинин, галофантрин, мефлохин, примахин
противогрибковые	производные имидазола (кетоконазол, флуконазол)
прокинетики	мозаприд, цизаприд
антагонисты допаминовых рецепторов	домперидон (мотилиум, мотилак)
серотонинергические	кетансерин, зимелдин, тегасерод
иммуносупрессанты	такролимус
противоопухолевые	тамоксифен, сунитиниб, октреотид
антигистаминные	I поколения (эмезан, атаракс, хлорфенамин) II поколения (терфенадин, астемизол, лоратадин, мизоластин)

Ингибиторы СҮР2С19			
Противогрибковые	Флюконазол, кетоконазол		
Противоязвенные	Омепразол, лансопразол		
Противовоспалительные	Зафирлукаст, индометацин		
Антагонисты Н1- гиста	Антагонисты Н1- гистаминовых рецепторов		
Антидепрессанты	Флуоксетин, флувоксамин, пароксетин (пак- сил), сертралин		
Антиконвульсанты	Вальпроевая кислота, топирамат		
ИнгибиторыСҮР2D6			
Антиаритмические	Амиодарон, хинидин		
Блокаторы кальцие- вых каналов	Мибефрадил, никардипин		
Антигистаминные	Азеластин		
Противоязвенные	Циметидин, ранитидин		
Противовирусные	Нелфинавир, невирапин, сахинавир, ритонавир		
Нейролептики	Хлорпромазин, галоперидол, левомепромазин		
Антидепрессанты	Циталопрам, кломипрамин, эсциталопрам, флуоксетин, моклобемид, пароксетин, сертралин		
Другое	Кокаин		

нейротропные	местная анестезия (кокаин), опиатные агонисты (левометадил, метадон), средства для наркоза (хлоралгидрат), нейролептики (тиоридазин, мезоридазин, пимозид, сультоприд, дроперидол; сертиндол, зипразидон, рисперидон), антидепрессанты (амитриптилин, доксепин, имипрамин, кломипрамин, дезипрамин), анксиолитики, транквилизаторы, препараты лития, антимигренозные (суматриптан, золмитриптан), противорвотные (доласетрон, ондансетрон), ингибиторы хо-
	линэстеразы (галантамин)
другие препараты	фениламин, будипин, гепарин, силденафил (виагра), варденафил (левитра)