

**Возможность выявления потенциально эффективных противоаритмических препаратов для индивидуализации терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца**Олесин А. И.<sup>1</sup>, Константинова И. В.<sup>1</sup>, Зуева Ю. С.<sup>2</sup>, Козий А. В.<sup>3</sup>**Цель.** Индивидуализировать медикаментозную терапию желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у пациентов без структурных изменений сердца путем выявления потенциально эффективных противоаритмических препаратов.**Материал и методы.** Наблюдалось 122 больных в возрасте от 20 до 43 лет без структурных изменений сердца с ЖЭ IV-V классов, согласно классификации Rayn В (1984) и субъективными ощущениями аритмии. Всем пациентам, после проведения суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), выбор потенциально эффективных противоаритмических средств для устранения ЖЭ проводился на основании увеличения скорректированного индекса экстрасистолии после третьего приема препарата в сравнении с исходными данными  $\geq 2$  относительных единиц. Точность выбора (ТВ) тестируемых препаратов оценивалась по данным суточного мониторирования ЭКГ после проведения короткого курса терапии каждого тестируемого антиаритмического средства на протяжении не менее 5 дней. При выявлении у одного пациента потенциальной противоаритмической активности нескольких антиаритмических средств, для устранения эктопии выбирался препарат с максимальным уменьшением количества ЖЭ в сравнении с исходными данными после проведения короткого курса терапии. Продолжительность наблюдения составила от 1 года до 4-5 лет. Конечной точкой наблюдения являлась продолжительность сохранения положительного антиаритмического эффекта используемых противоаритмических средств.**Результаты.** У 55,74% пациентов положительный антиаритмический эффект был выявлен к 2, у 34,43% — к 3, у остальных — к 4 противоаритмическим препаратам. ТВ выделения потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца составила в среднем  $>90\%$ . У 18,85% пациентов противоаритмический эффект терапии ЖЭ сохранялся в течение менее 1 года (в среднем  $0,8 \pm 0,05$  лет), у остальных пациентов — от 1 года до 5 лет (в среднем  $3,7 \pm 0,09$  лет) ( $p < 0,05$ ). Длительность сохранения положительного клинического эффекта в течение 1 года и более высоко коррелировала с истинно положительными ( $r=0,94$ ), а менее 1 года — с ложноотрицательными результатами тестирования антиаритмическими препаратами ( $r=0,92$ ).**Заключение.** У всех пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ потенциальный положительный антиаритмический эффект был выявлен к 2 и более препаратам. ТВ потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ у этих пациентов составила в среднем  $>90\%$ .**Ключевые слова:** желудочковая экстрасистолия, дифференцированная терапия.**Отношения и деятельность:** нет.<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО Северо-западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ГБУЗ Елизаветинская больница, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГКУ 442 Окружной военный клинический госпиталь МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Олесин А. И.\* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ORCID: 0000-0001-7827-1052, Константинова И. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ORCID: 0000-0003-3350-3088, Зуева Ю. С. — врач-кардиолог кардиологического отделения, ORCID: 0000-0002-1685-6300, Козий А. В. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1426-3579.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olesin58@mail.ru

ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИЭ — индекс экстрасистолии, ДИЭкорр. — скорректированный индекс экстрасистолии, ЛЖЭ — левожелудочковая экстрасистолия, ЛО — линейное отклонение, ПЖЭ — правожелудочковая экстрасистолия, ПДИкорр. — скорректированный предэктопический интервал, ТВ — точность выбора, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма.

**Рукопись получена** 27.12.2019**Рецензия получена** 27.01.2020**Принята к публикации** 02.02.2020**Для цитирования:** Олесин А. И., Константинова И. В., Зуева Ю. С., Козий А. В. Возможность выявления потенциально эффективных противоаритмических препаратов для индивидуализации терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3697. doi:10.15829/1560-4071-2020-3697**Identification of potentially effective antiarrhythmic drugs to individualize premature ventricular contraction therapy in patients without structural cardiac changes**Olesin A. I.<sup>1</sup>, Konstantinova I. V.<sup>1</sup>, Zueva Yu. S.<sup>2</sup>, Koziy A. V.<sup>3</sup>**Aim.** To individualize premature ventricular contraction (PVC) therapy in patients without structural cardiac changes by identifying potentially effective antiarrhythmic agents.**Material and methods.** The study included 122 patients aged 20 to 43 years without structural cardiac changes with class IV-V PVC (Rayn B. classification (1984)) and subjective arrhythmia signs. After 24-hour Holter monitoring, the selection of potentially effective antiarrhythmic agents for terminating PVC was carried out on the basis of an increase in premature beat index after the third dose compared with the initial data of  $\geq 2$  relative units. The accuracy of drug choice was evaluated according to 24-hour ECG monitoring after a short course of therapy for each tested antiarrhythmic agent for at least 5 days. The follow-up duration ranged

from 1 to 4-5 years. The endpoint was the duration of positive antiarrhythmic effect of the drugs used.

**Results.** In 55,74% of patients, a positive antiarrhythmic effect was detected in two agents, in 34,43% — in three, and in the rest — in four antiarrhythmic drugs. The accuracy of drug choice averaged over 90%. In 18,85% of patients, the antiarrhythmic effect of PVC therapy maintained for less than 1 year (on average  $0,8 \pm 0,05$  years), in other patients, from 1 year to 5 years (on average  $3,7 \pm 0,09$  years) ( $p < 0,05$ ). The duration of maintaining a positive clinical effect for 1 year or more correlated with true positive results ( $r=0,94$ ), and less than 1 year — with false negative results of testing with antiarrhythmic drugs ( $r=0,92$ ).

**Conclusion.** In all patients without structural cardiac changes with PVC, a potential positive antiarrhythmic effect was detected for two or more drugs. The accuracy of choosing potentially effective drugs for terminating PVC in these patients averaged over 90%.

**Key words:** premature ventricular contraction, differentiated therapy.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; <sup>2</sup>Elizabeth Hospital, St. Petersburg; <sup>3</sup>Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, St. Petersburg, Russia.

Olesin A. I.\* ORCID: 0000-0001-7827-1052, Konstantinova I. V. ORCID: 0000-0003-3350-3088, Zueva Yu. S. ORCID: 0000-0002-1685-6300, Koziy A. V. ORCID: 0000-0002-1426-3579.

\*Corresponding author: olesin58@mail.ru

**Received:** 27.12.2019 **Revision Received:** 27.01.2020 **Accepted:** 02.02.2020

**For citation:** Olesin A. I., Konstantinova I. V., Zueva Yu. S., Koziy A. V. Identification of potentially effective antiarrhythmic drugs to individualize premature ventricular contraction therapy in patients without structural cardiac changes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3697. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3697

В настоящее время при частой и устойчивой желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), в т.ч. у пациентов без структурных изменений сердца, для выбора эффективного препарата применяется тестирование противоаритмических средств [1, 2]. Этот метод заключается в оценке частоты и характера эктопических комплексов по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), проводимого до и после применения пациентом антиаритмического препарата в среднетерапевтической дозе на протяжении не менее 4–5 дней [1, 2]. Ранее предложено использовать индекс экстрасистолии (ИЭ) для оценки риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий [3, 4], причем снижение значений этого индекса в сравнении с исходными данными свидетельствует о повышении, а увеличение его значений — о снижении риска развития фатальных аритмий и/или о положительном эффекте проводимой терапии [3, 4].

В последние годы предложено использовать скорректированный индекс экстрасистолии (ДИЭкорр.) для выбора противоаритмической терапии экстрасистолии, причем при увеличении этого индекса, как минимум,  $\geq 2$  относительных единиц в сравнении с исходными величинами после двух- и/или трехкратного приема препарата, исследуемое антиаритмическое средство считается эффективным [5]. Гипотетически можно предположить, что у одного пациента могут быть эффективными несколько противоаритмических препаратов одного или разных классов. Поэтому теоретически, с помощью предлагаемого метода можно выделить несколько потенциально эффективных препаратов для последующей оценки их эффективности с помощью суточного мониторирования ЭКГ. Однако индивидуализация антиаритмической терапии ЖЭ путем тестирования потенциально эффективных противоаритмических препаратов у пациентов без структурных изменений сердца в доступной нам литературе обнаружено не было.

Цель исследования — индивидуализация медикаментозной терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца путем выявления потенциально эффективных противоаритмических препаратов.

## Материал и методы

Наблюдалось 122 пациента в возрасте от 20 до 43 лет (в среднем  $31,6 \pm 0,9$  лет). В их число вошли 64 (52,46%) женщин и 58 (47,54%) мужчин ( $p > 0,05$ ). Критериями включения являлись отсутствие структурных изменений сердца, наличие синусового ритма, выявление ЖЭ IV-V классов по классификации Rayn B (1984) [1], субъективного ощущения аритмии, фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)  $\geq 52\%$  [6], информированного согласия больного на проведение исследований и лечения. Отсутствие структурных изменений сердца устанавливали после исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний (хроническая ревматическая болезнь сердца, кардиомиопатии, пороки сердца, пролапс митрального клапана, миокардиты, тиреотоксикоз, постмиокардитический кардиосклероз, ожирение, гиперлипидемии, артериальная гипертензия, различные клинические формы ишемической болезни сердца, синдром удлиненного или укороченного интервала QT, ранней реполяризации, полных блокад ножек пучка Гиса, анемии различного генеза, хронические заболевания легких, носоглотки, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта и т.д.), дисэлектролитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов (в первую очередь, диуретиков, оральных контрацептивов, злоупотребление алкоголем и т.д.), самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию ЖЭ, а также другие критерии, описанные ранее [3]. Для исключения структурных изменений сердца, при отсутствии кардиальной и экстракардиальной патологии, у всех пациентов использовалась стресс-эхокардиография, причем при выявлении сомнительных результатов стресс-теста для определения скрытой ишемии миокарда, латентного течения миокардита, кардиомиопатии, а также при наличии одного большого или двух малых критериев аритмогенной дисплазии правого желудочка или профессии пациента, связанной с риском для жизни других людей (летчики, водители общественного транспорта и т.д.), проводилась инвазивная и неинвазивная коронароангиография, контрастная магнитно-резонансная

томография сердца и по показаниям — стресс-сцинтиграфия с технецием-99 или таллием-201 [7].

Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили 1-3 сут. мониторинг ЭКГ и эхокардиографическое исследование аппаратом Hitachi EUB-5500 по общепринятым методикам. Расчет таких показателей, как ФВЛЖ, индекс массы миокарда левого желудочка и т.д., были описаны ранее [3, 4].

Всем больным после проведения суточного мониторинга ЭКГ для устранения ЖЭ вначале проводилась кардиопротективная терапия, включающая препараты калия, седативную терапию, полиненасыщенные жирные кислоты (ВИТРУМ кардио Омега 3, фирма Юнифарм и др.) и т.д. [3]. При отсутствии эффекта выбор терапии ЖЭ проводился путем тестирования противоаритмических средств: по данным суточного мониторинга ЭКГ оценивалась частота и характер желудочковых эктопий до и после применения пациентом антиаритмического препарата в среднетерапевтической дозе на протяжении не менее 4-5 дней [1, 2]. Критерием положительного эффекта являлось уменьшение числа экстрасистол на 75% и более, в сравнении с их исходной частотой, а также устранение парных, групповых экстрасистол [1, 2]. Для выявления одного или нескольких эффективных препаратов у каждого пациента вначале тестировались средства II класса, затем — I или III классов. Следует отметить, что амиодарон не использовался, т.к. у пациентов без структурных изменений сердца основным показанием к его применению является снижение сократительной функции сердца [1, 8]. При устранении ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца учитывался характер эктопии, ее прогностическая оценка, наличие противопоказаний, а также возможное развитие побочных эффектов антиаритмических препаратов [1, 2]. При выборе противоаритмической терапии использовался метопролол — 50-100 мг/сут., пропранолол в дозе 80-160 мг/сут., аллапинин — 50-75 мг/сут., морицизин — 50-100 мг/сут., этацизин — 100-150 мг/сут., пропафенон — 300-600 мг/сут., соталол — 160-240 мг/сут. У всех пациентов все препараты применялись, как правило, двукратно до достижения суточной дозы. Тестирование каждого последующего препарата проводилось, как минимум, через 5 периодов полувыведения предыдущего [1, 2].

Всем больным до и после приема каждого препарата, через полпериода его полувыведения, рассчитывался ИЭ по формуле:  $ИЭ = A \div B$ , где ИЭ — индекс экстрасистолии (в единицах), А — линейное отклонение (ЛО) скорректированного предэктопического интервала (ПДИкор.) не менее чем в 20 ЖЭ, рассчитанное отдельно для лево- и правожелудочковой экстрасистолии (ЛЖЭ и ПЖЭ), В — число экстрасистол, используемых для исследования, выраженное в коли-

честве экстрасистол в час [5]. Определение ПДИкор. не менее чем 20 экстрасистол исключает наличие ложноположительных данных в оценке этого показателя [3, 4]. Затем рассчитывали ДИЭкорр. по формуле:  $ДИЭкорр. n = [(ИЭ_n - ИЭ_{исх.}) \div ИЭ_{исх.}] \div \sqrt{N}$ , где ДИЭкорр. n (в относительных единицах) — изменение ИЭ после каждого последовательного приема одного препарата в сравнении с исходными данными, ИЭ<sub>исх.</sub> — значения ИЭ до использования препарата (исходные данные), ИЭ<sub>n</sub> — через полпериода полувыведения после первого, второго, третьего приема препарата, N — коэффициент, соответствующий количеству последовательных приемов препарата, т.е. после первого приема антиаритмического средства этот коэффициент составил “1” (ДИЭкорр.<sub>1</sub>), после второго — “2” (ДИЭкорр.<sub>2</sub>), после третьего — “3” (ДИЭкорр.<sub>3</sub>). Тестируемый препарат считался эффективным при  $ДИЭкорр. \geq 2$  относительных единиц [5]. Учитывая вариабельность регистрации ЖЭ в течение суток [1, 2], у всех пациентов определение ИЭ проводилось по данным 1-3 суточного мониторинга ЭКГ.

Выбор терапии ЖЭ, определенный по данным суточного ЭКГ, сопоставлялся с потенциально эффективными антиаритмическими препаратами, выявленными на основании изменения ИЭ [5]. При наличии у одного пациента положительного эффекта нескольких антиаритмических средств, для устранения эктопии выбирался препарат с максимальным уменьшением количества ЖЭ в сравнении с исходными данными, полученными, согласно результатам суточного мониторинга ЭКГ. Для исключения аритмогенного действия антиаритмической терапии всем больным при назначении противоаритмических средств, особенно препаратов Ic класса, вначале их приема и при дальнейшем применении не реже 1 раза в 3-4 дня на протяжении 7-14 дней повторно проводилось суточное мониторирование ЭКГ [1, 2].

Точность выбора (ТВ) потенциально эффективного препарата определялась по формуле:  $ТВ = (ИП + ИО) \div (ИП + ИО + ЛП + ЛО)$ , где ТВ — точность выбора потенциально эффективного антиаритмического препарата, определенного на основании выявления  $ДИЭкорр. \geq 2$  относительных единиц (в %), ИП — истинно положительные, ИО — истинно отрицательные, ЛП — ложноположительные, ЛО — ложноотрицательные результаты, полученные по данным суточного мониторинга ЭКГ, проводимого до и после короткого курса терапии противоаритмическим средством.

После включения в исследование больные наблюдались от 1 года до 5 лет. Конечной точкой наблюдения являлась продолжительность сохранения положительного антиаритмического эффекта используемых противоаритмических средств. Все исследования, включая суточное мониторирование ЭКГ, проводи-

Таблица 1

Результаты тестирования противоаритмических препаратов у обследованных пациентов\*

Препарат	ИП Абс./%	ЛП Абс./%	ЛО Абс./%	ИО Абс./%	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЗ, %	ТВ, %
Метопролол, n=122	24 (19,67%)	4 (3,28%)	3 (2,46%)	91 (74,59%)	88,89%	95,79%	85,71%	94,26%
Пропранолол, n=122	25 (20,49%)	6 (4,92%)	2 (1,64%)	89 (72,95%)	92,59%	97,80%	80,65%	93,44%
Аллапинин, n=122	14 (11,48%)	3 (2,46%)	3 (2,46%)	102 (83,60%)	82,35%	97,14%	82,35%	95,08%
Морицизин, n=116	23 (19,83%)	5 (4,31%)	4 (3,45%)	84 (72,41%)	85,19%	94,38%	82,14%	92,24%
Этацизин, n=122	58 (47,54%)	6 (4,92%)	4 (3,28%)	54 (44,26%)	93,55%	90,00%	90,63%	91,80%
Пропафенон, n=112	36 (32,14%)	7 (6,25%)	4 (3,57%)	65 (58,04%)	90,00%	90,28%	83,72%	90,18%
Соталол, n=122	29 (25,00%)	4 (3,45%)	2 (1,72%)	81 (69,83%)	93,55%	95,29%	87,88%	94,83%

Примечание: \* — потенциальный положительный эффект тестируемого препарата определялся при ДИЭкорр.<sub>3</sub> ≥2 относительных единиц.

Сокращения: ИП — истинно положительные, ИО — истинно отрицательные, ЛП — ложноположительные, ЛО — ложноотрицательные результаты, полученные по данным суточного мониторирования ЭКГ, проводимого до и после короткого курса терапии противоаритмическим средством, ППЗ — положительная прогностическая значимость (в %), ТВ — точность выбора (в %).

лись не реже 1 раза в 3-4 мес., контроль за состоянием пациентов, регистрацию ЭКГ — 1 раз/мес. Регулярный контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений пациенты осуществляли самостоятельно.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием критерия t Стьюдента,  $\chi^2$ , а также стандартных пакетов программ “Statistica”, версия 11.0.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

**Результаты и обсуждение**

При включении в исследование количество ЖЭ за сутки наблюдения у наблюдавшихся пациентов составило от 5980 до 32900 экстрасистол (в среднем 20190±1156 экстрасистол), ФВЛЖ — от 53% до 76% (в среднем 63,46±0,97%), что соответствовало пределам колебаний нормальных величин значений этого показателя [6]. У 25 (20,49%) пациентов при включении в исследование было выявлено от 6% до 15%, у остальных >15% ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов за сутки наблюдения. У 32 (26,23%) пациентов были зарегистрированы эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. У 58 (47,54%) пациентов была выявлена ЛЖЭ, у остальных — ПЖЭ (p>0,05), у 54 (44,26%) — полиморфная, у остальных — мономорфная ЖЭ (p>0,05).

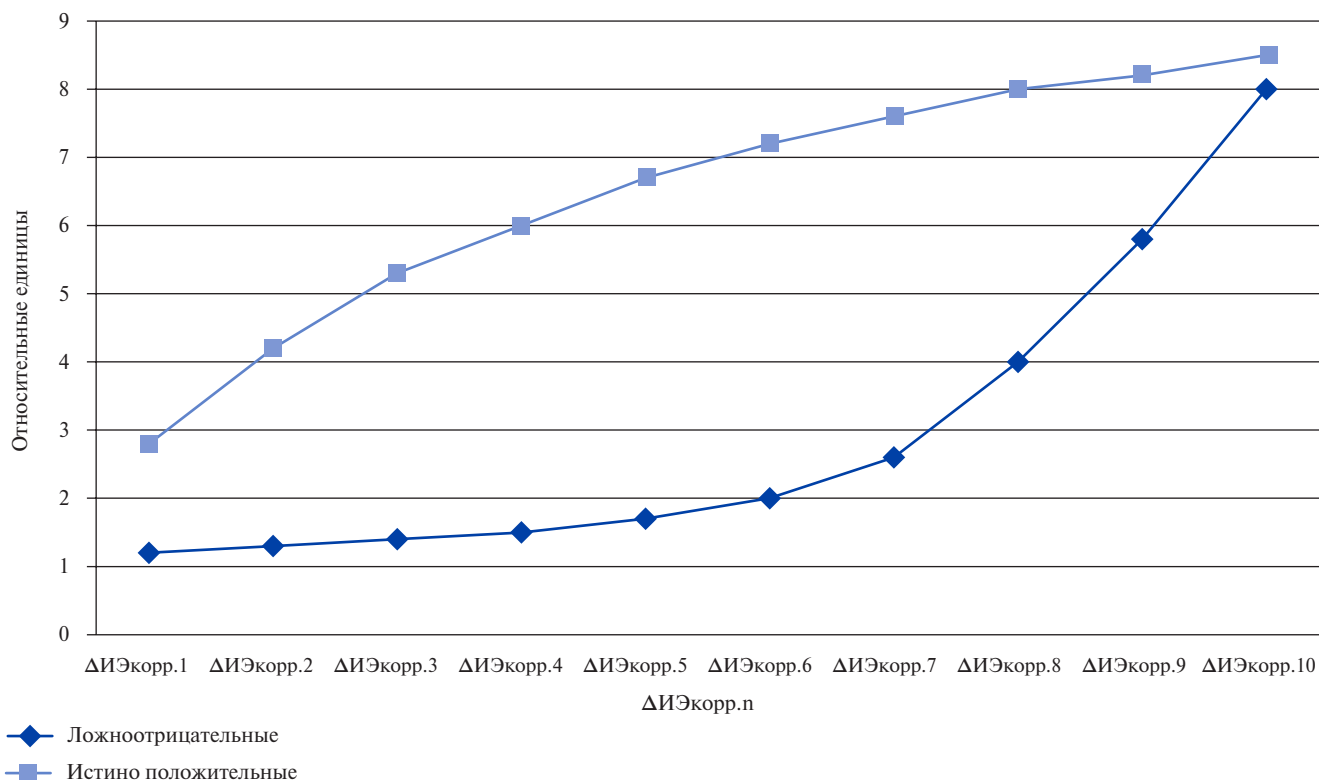
Результаты тестирования противоаритмических препаратов у обследованных пациентов представлены в таблице 1. Как видно из представленных данных, чувствительность, специфичность и положительная прогностическая значимость ДИЭкорр.<sub>3</sub> ≥2

относительных единиц при выделении потенциально эффективных препаратов для терапии ЖЭ составили в среднем >80%, а ТВ >90%. Динамика изменения ДИЭкорр.n на протяжении проведения короткого курса терапии представлена на рисунке 1. Как видно из рисунка, практически на протяжении проведения всего короткого курса терапии отмечалось достоверное увеличение ДИЭкорр.n истинно положительных в сравнении с ложноотрицательными результатами тестирования. Следует отметить, что при ложноположительных результатах ДИЭкорр. увеличивался к 3-му приему препарата, а затем снижался, достигая значений, соответствующих истинно отрицательным, — не превышающих 0,5 относительных единиц. При анализе изменений ДИЭкорр.<sub>1-10</sub> было выявлено, что при истинно положительном результате терапии ЖЭ увеличение этого индекса после первого и второго приема препаратов было обусловлено за счет преимущественного увеличения ЛО ПДИкор. ЖЭ (r=0,86), а после третьего и последующих приемов — вследствие уменьшения числа регистрируемых экстрасистол (r=-0,84). Следует отметить, что уменьшение количества ЖЭ после короткого курса терапии при истинно положительных и ложноотрицательных результатах тестирования антиаритмических препаратов достоверно не различались и составили 77-99% (в среднем 87,5±0,9%) и 76-98% (в среднем 85,3±2,1%), соответственно (p>0,05).

У 68 (55,74%) пациентов положительный антиаритмический эффект был выявлен к 2, у 42 (34,43%) — к 3, у остальных — к 4 противоаритмическим препаратам. У 12 (9,84%) для устранения ЖЭ был использован метопролол, у 11 (9,02%) — пропранолол, у 12 (9,84%) — аллапинин, у 14 (11,48%) — морицизин, у 32 (26,23%) — этацизин, у 26 (21,31%) — пропафенон, у остальных — соталол.

Положительный клинический эффект использования препаратов II класса высоко коррелировал с ЛО ПДИкор. ≥11 мс полиморфной ЖЭ (r=0,88),





**Рис. 1.** Изменение ΔИЭкорр. (усредненные данные) у пациентов с истинно положительными и ложноотрицательными результатами тестирования противоаритмических препаратов.

**Примечания:** ΔИЭкорр.п — после первого (ΔИЭкорр.<sub>1</sub>), второго (ΔИЭкорр.<sub>2</sub>), третьего (ΔИЭкорр.<sub>3</sub>) и т.д. последовательного приема препарата на протяжении короткого курса его применения; \* — достоверность различия показателей в сравнении с ложноотрицательными результатами тестирования противоаритмических препаратов (при  $p < 0,05$ ).

в то время как применение препаратов I и III классов — с ЛО ПДИкор.  $\leq 10$  мс мономорфной ЖЭ ( $r=0,84$ ).

У 23 (18,85%) пациентов противоаритмический эффект терапии ЖЭ сохранялся в течение менее 1 года (в среднем  $0,8 \pm 0,05$  лет), у остальных пациентов — от 1 года до 5 лет (в среднем  $3,7 \pm 0,09$  лет) ( $p < 0,05$ ). Продолжительность сохранения положительного клинического эффекта лечения ЖЭ в течение 1 года и более высоко коррелировала с истинно положительными ( $r=0,94$ ), а менее 1 года — с ложноотрицательными результатами тестирования антиаритмических препаратов ( $r=0,92$ ).

Лечение желудочковых нарушений сердечного ритма, в т.ч. ЖЭ, является одной из сложных задач, часто совпадающей с предупреждением таких угрожающих жизни аритмий, как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [1, 2]. Несмотря на благоприятный прогноз течения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца, согласно классификации Bigger В (1984) [1], основанием для проведения противоаритмической терапии желудочковой эктопии у этой категории пациентов является субъективное ощущение экстрасистолии, ухудшающее качество жизни, а также предупреждение разви-

тия аритмогенной кардиомиопатии и фатальных аритмий [1, 2, 8].

Наблюдалось 122 пациента в возрасте от 20 до 43 лет (в среднем  $31,6 \pm 0,9$  лет). Критериями включения являлось отсутствие структурных изменений сердца, наличие синусового ритма, выявление ЖЭ IV-V классов по классификации Rayn В (1984) [1], субъективного ощущения аритмии, сохраненной сократительной способности левого желудочка [6], информированного согласия больного на проведение исследований и лечения. Отсутствие структурных изменений сердца устанавливали после исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний, дисэлектrolитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов, самостоятельно или опосредованно приводящих к развитию ЖЭ [1, 3, 7].

У 20,49% из обследованных пациентов при включении в исследование было выявлено от 6% до 15%, у остальных  $>15\%$  ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов за сутки наблюдения. У 26,23% пациентов были зарегистрированы эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии.

В настоящее время при выявлении у пациентов без структурных изменений сердца 15% и более ЖЭ

от общего количества желудочковых комплексов при отсутствии эффекта или отказе больного принимать антиаритмические препараты, методом выбора терапии желудочковой эктопии является радиочастотная абляция аритмогенного очага [2]. Это положение явилось основанием для проведения фармакологической противоаритмической терапии обследованных пациентов.

В настоящем исследовании всем пациентам, при отсутствии эффекта при использовании кардиопротективных средств, выбор потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ проводился на основании изменения ИЭ до и после применения противоаритмических препаратов, используемых в среднетерапевтических дозах [5]. ИЭ рассчитывался как отношение ЛО ПДИкор. ЖЭ к числу экстрасистол, используемых для исследования, выраженных в их количестве в час [5]. Учитывая большой разброс количества ЖЭ за сутки наблюдения и, соответственно, значений ИЭ [5], определялся  $\Delta ИЭ_{корр. n}$  путем сравнения изменения ИЭ после каждого приема одного препарата с исходными данными, отнесенных к количеству последовательных приемов препарата [5]. У всех пациентов вначале тестировались препараты II класса, затем — средства I или III классов. Амиодарон не использовался, т.к. у пациентов без структурных изменений сердца основным показанием к его применению является снижение сократительной функции сердца [1]. У всех пациентов каждый препарат применялся, как правило, двукратно до достижения суточной дозы. Тестируемое средство считалось эффективным, если после третьего приема препарата  $\Delta ИЭ_{корр. 3} \geq 2$  относительных единиц [5].

Для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов все тестируемые препараты применялись коротким курсом, причем длительность применения антиаритмических средств составила не менее 4-5 дней. У всех пациентов после каждого приема препарата при проведении короткого курса терапии рассчитывался  $\Delta ИЭ_{корр.}$  До и после применения противоаритмической терапии проводилось суточное мониторирование ЭКГ, причем критерием положительного эффекта являлось уменьшение числа экстрасистол на 75% и более в сравнении с их исходной частотой, а также устранение парных, групповых экстрасистол [1, 2]. При выявлении положительного эффекта нескольких антиаритмических препаратов, для устранения эктопии выбирался препарат с максимальным уменьшением количества ЖЭ в сравнении с исходными данными, полученными согласно результатам суточного мониторирования ЭКГ.

Результаты настоящего исследования показали, что у 55,74% пациентов потенциальный положительный антиаритмический эффект был выявлен к 2,

у 34,43% — к 3, у остальных — к 4 противоаритмическим препаратам. Чувствительность, специфичность и положительная прогностическая значимость используемого показателя  $\Delta ИЭ_{корр. 3} \geq 2$  относительных единиц при выделении потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ составили в среднем >80%.

В настоящее время используются 3 основных способа выбора противоаритмической терапии ЖЭ. Первым, наиболее часто встречающимся, остается длительный и малоэффективный эмпирический метод, основанный на опыте врача и данных литературы о механизме действия препарата. Основными недостатками этого метода являются продолжительный период определения наиболее эффективного препарата, небезопасность, а также, что немаловажно, высокая стоимость [1, 2]. Другим способом является тестирование антиаритмических препаратов с помощью острых лекарственных проб [1, 2]. Недостатками этого способа являются высокий риск развития осложнений и аритмогенного действия противоаритмических препаратов, а также достаточно часто наблюдается несоответствие результатов острого лекарственного теста, оцениваемого по уменьшению количества экстрасистол в сравнении с исходными данными после однократного применения антиаритмического препарата и отдаленного эффекта терапии [1, 2]. Третьим методом является проведение 1-3 суточного или непрерывного мониторирования ЭКГ с подбором антиаритмической терапии ЖЭ при назначении каждого последующего препарата не ранее, чем через 5 периодов полувыведения предыдущего, причем противоаритмические препараты назначаются коротким курсом (на протяжении 4-5 или более дней) в среднетерапевтической дозе [1, 2]. Однако такой способ подбора является весьма дорогостоящим, требует достаточно продолжительного времени наблюдения за пациентом и/или пребывания в стационаре, а также проведения многократных 1-3-суточных мониторирований ЭКГ [1, 2].

Согласно результатам, полученным в настоящем исследовании, было выявлено, что при истинно положительном эффекте терапии ЖЭ после первого и второго приема препаратов увеличение  $\Delta ИЭ_{корр.}$  было обусловлено за счет преимущественного увеличения ЛО ПДИкор. ЖЭ ( $r=0,86$ ), а после третьего и последующих приемов — вследствие уменьшения числа регистрируемых экстрасистол ( $r=-0,84$ ). Поэтому с помощью предлагаемого метода можно выделить несколько потенциально эффективных препаратов, еще до наступления полного клинического эффекта, оцениваемого по степени снижения количества экстрасистол по данным суточного мониторирования ЭКГ после проведения короткого курса терапии. В отличие от острых проб, предлагаемый способ позволяет оценить эффективность противо-

аритмического препарата только после, как минимум, третьего его применения. Следует отметить, что истинно положительные результаты тестирования, полученные с помощью предлагаемого метода, были подтверждены данными суточного мониторирования ЭКГ, причем ТВ препаратов составила >90%.

У 9,84% для устранения ЖЭ был использован метопролол, у 9,02% — пропранолол, у 9,84% — аллапинин, у 11,48% — морицизин, у 26,23% — этазинин, у 21,31% — пропафенон, у остальных — соталол.

Ранее проведенные клинико-экспериментальные исследования показали, что выявленные показатели ЛО ПДИкор. ЖЭ, например,  $\leq 10$  мс, косвенно подтверждают механизмы “re-entry” и/или формирование патологического эктопического очага, а большая вариабельность этого показателя — наличие триггерных механизмов [4]. Поэтому уже после нескольких приемов антиаритмического препарата при наличии триггерных механизмов уменьшается гиперполяризация мембраны кардиомиоцитов, что проявляется увеличением ПДИкор., затем — уменьшением частоты ЖЭ, а после формирования фронта волны возбуждения, например, по механизму “re-entry”, она фракционируется, разделяется на дочерние волны, каждая из которых становится независимой, что приводит к появлению на ЭКГ различных ПДИкор. преждевременных комплексов и затем, когда, в конечном итоге, вместо одностороннего блока развивается полный блок проведения, эктопия купируется или наблюдается ее урежение [9].

Результаты, полученные ранее, косвенно подтверждаются данными настоящего исследования: положительный клинический эффект использования препаратов II класса высоко коррелировал с ЛО ПДИкор. ЖЭ  $\geq 11$  мс ( $r=0,88$ ), в то время как применение препаратов I и III классов —  $\leq 10$  мс ( $r=0,84$ ).

У 18,85% пациентов положительный противоаритмический эффект терапии ЖЭ сохранялся в течение <1 года (в среднем  $0,8 \pm 0,05$  лет), у остальных пациентов — от 1 года до 5 лет (в среднем  $3,7 \pm 0,09$  лет) ( $p < 0,05$ ). Длительность сохранения положительного клинического эффекта в течение 1 года и более высоко коррелировала с истинно положительными ( $r=0,94$ ), а <1 года — с ложноотрицательными результатами тестирования антиаритмических препаратов ( $r=0,92$ ). Следует отметить, что как при истинно положительных, так и ложноотрицательных результатах тестирования, уменьшение числа ЖЭ в сравнении с исходными величинами, согласно данным суточного мониторирования ЭКГ, достоверно не различались и в среднем составили 86%. Этот факт, по-видимому, следует учитывать при выборе терапии желудочковых эктопий у пациентов без структурных изменений сердца.

Продолжительность положительного эффекта антиаритмической терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца <1 года, вероятно, может быть обусловлена, во-первых, повреждением ионных каналов и/или рецепторов кардиомиоцитов, в частности, в результате развития “оксидативного стресса”, что снижает эффективность использования антиаритмических препаратов [10, 11]. Во-вторых, преждевременные желудочковые комплексы могут являться дебютом развития латентного течения миокардита, кардиомиопатии, аритмогенной дисплазии правого желудочка и т.д., причем при развитии этих заболеваний фармакотерапия аритмий, как правило, неэффективна или малоэффективна, или ее положительный результат непродолжительный [1, 2]. Поэтому у пациентов без структурных изменений сердца при выявлении 15% и более экстрасистол от общего количества желудочковых комплексов, предикторов формирования аритмогенной кардиомиопатии и жизнеугрожающих желудочковых аритмий, а также отсутствии или непродолжительном положительном эффекте антиаритмической терапии методом выбора лечения ЖЭ, по-видимому, является радиочастотная абляция аритмогенного очага [1, 2].

### Заключение

1. У 55,74% пациентов без структурных изменений сердца при использовании критерия  $\Delta ИЭкорр_3 \geq 2$  относительных единиц потенциальный положительный антиаритмический эффект был обнаружен к 2, у 34,43% — к 3, у остальных — к 4 противоаритмическим препаратам.

2. Положительная прогностическая значимость и ТВ выделения потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца при использовании критерия  $\Delta ИЭкорр_3 \geq 2$  относительных единиц составили в среднем более 80% и 90%, соответственно.

3. У 18,85% пациентов положительный противоаритмический эффект терапии ЖЭ сохранялся в течение <1 года (в среднем  $0,8 \pm 0,05$  лет), у остальных пациентов — от 1 года до 5 лет (в среднем  $3,7 \pm 0,09$  лет) ( $p < 0,05$ ). Длительность сохранения положительного клинического эффекта в течение 1 года и более высоко коррелировала с истинно положительными ( $r=0,94$ ), а <1 года — с ложноотрицательными результатами тестирования антиаритмических препаратов ( $r=0,92$ ).

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Кэмм АДЖ, Люшер ТФ, Серруис ПВ. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов (перевод с англ.). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1480 с. ISBN: 978-5-9704-1872-7.
2. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):1677-749. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.053.
3. Olesin AI, Koziy AV, Semenova EV, et al. Clinical assessment of life-threatening ventricular arrhythmia predictor in patients with ventricular extrasystolia and no morphological heart pathology (a prospective study). *Russian Journal of Cardiology*. 2010;(1):5-12. (In Russ.) Олесин А.И., Козий А.В., Семенова Е.В. и др. Клиническая оценка определения предикторов развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с желудочковой экстрасистолией без структурных изменений сердца (проспективное исследование). *Российский кардиологический журнал*. 2010;(1):5-12. doi:10.15829/1560-4071-2010-1-5-12.
4. Olesin AI, Konovalova OA, Koziy AV, et al. Ventricular extrasystolia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: assessing the risk of life-threatening ventricular arrhythmias (clinico-experimental study). *Russian Journal of Cardiology*. 2009;1:24-31. (In Russ.) Олесин А.И., Коновалова О.А., Козий А.В. и др. Желудочковая экстрасистолия у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: оценка риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (клинико-экспериментальное исследование). *Российский кардиологический журнал*. 2009;1:24-31. doi:10.15829/1560-4071-2009-1-24-30.
5. Olesin AI, Konstantinova IV, Litvinenko VA, Zueva JS. The method of choosing the effective antiarrhythmic drug for patients with extrasystole. Patent RU № 2707261, publ. 25.11.2019, Bul. 33. 33 p. (In Russ.) Олесин А.И., Константинова И.В., Литвиненко В.А., Зуева Ю.С. Способ выбора эффективного антиаритмического препарата для больных с экстрасистолией. Патент РФ № 2707261, опублик. 25.11.2019, Бюл. № 33. 33 с. <http://www.findpatent.ru/patent/270/2707261.html>.
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
7. Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO. Appropriate Use Criteria. Multimodality Imaging in Stable Ischemic Heart Disease and Heart Failure. In: Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 11<sup>th</sup> ed. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. Elsevier Science. 2018:343-7. ISBN: 978-0-323-55593-7.
8. Panizo JG, Barra S, Mellor G, et al. Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev*. 2018;7(2):128-34. doi:10.15420/aer.2018.23.2.
9. Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card. Electrophysiol. Clin*. 2011;3(1):23-45. doi:10.1016/j.ccep.2010.10.012.
10. Wang Y, Eltit JM, Kaszala K, et al. Cellular mechanism of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):2064-72. doi:10.1016/j.hrthm.2014.07.022.
11. Sovari AA. Cellular and molecular mechanisms of arrhythmia by oxidative stress. *Cardiol. Res. Pract*. 2016;2016: 9656078. doi:10.1155/2016/9656078.