

# Индивидуализация фармакологической терапии желудочковой экстрасистолии путем анализа вентрикулярных комплексов у пациентов без структурных изменений сердца

**А. И. Олесин<sup>1</sup>, И. В. Константинова<sup>1</sup>, Ю. С. Зуева<sup>2</sup>, А. В. Козий<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского ФГБОУ ВПО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

<sup>3</sup> ФГКУ «442 Окружной военный клинический госпиталь» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

## Авторы

**Олесин Александр Иосифович\***, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия.

**Константинова Ирина Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия.

**Зуева Юлия Сергеевна**, врач-кардиолог кардиологического отделения СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

**Козий Анастасия Викторовна**, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Федерального Государственного Казённого Учреждения «442 Окружной военный клинический госпиталь» МО РФ», Санкт-Петербург, Россия.

**Цель.** Оценка использования анализа характера желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) для выбора дифференцированной терапии желудочковой эктопии у пациентов без структурных изменений сердца.

**Материал и методы.** Наблюдалось 248 пациентов в возрасте от 20 до 43 лет без структурных изменений сердца с ЖЭ IV–V классов по классификации В. Rayn [1984]. Выбор противоаритмической терапии ЖЭ проводился путем тестирования антиаритмических препаратов, причем их эффективность оценивалась по данным суточного мониторирования электрокардиограммы. Анализ ЖЭ проводился по общепринятым критериям, включающих определение продолжительности комплекса QRS ЖЭ (QRSжэ) и синусового ритма (QRS<sub>ср</sub>). Конечной точкой наблюдения являлась продолжительность сохранения положительного антиаритмического эффекта терапии ЖЭ используемых противоаритмических средств.

**Результаты.** У 29,84 % пациентов наибольший положительный антиаритмический эффект терапии ЖЭ наблюдался при использовании препаратов II класса, у 43,95 % — I класса, у остальных — III класса. Положительная прогностическая значимость положительного эффекта использования препаратов III класса при продолжительности комплекса QRSжэ  $\geq 160$  м/с составила 89,23 %, а применения средств I и II класса — QRSжэ  $\leq 159$  м/с составила 95,63 %. У 22,58 % пациентов положительный противоаритмический эффект сохранялся в течение 1 года (в среднем  $0,86 \pm 0,05$  лет), у остальных — от 1 года до 5 лет (в среднем  $3,71 \pm 0,11$  лет). Длительность сохранения положительного эффекта терапии ЖЭ антиаритмическими препаратами III класса в течение 1 года и более высоко коррелировала с продолжительностью комплекса QRSжэ  $\leq 165$  м/с ( $r=0,91$ ), в то время как I и II классов — QRSжэ  $\leq 145$  м/с ( $r=0,92$ ).

**Заключение.** Всем пациентам без структурных изменений сердца при выборе антиаритмической терапии ЖЭ следует учитывать продолжительность QRSжэ. Длительность сохранения положительного эффекта терапии ЖЭ течение 1 года и более высоко коррелировала (при  $r > 0,90$ ) с использованием препаратов III класса при продолжительности комплекса QRSжэ  $\leq 165$  м/с, а I и II классов — QRSжэ  $\leq 145$  м/с.

**Ключевые слова:** желудочковая экстрасистолия, дифференцированный выбор антиаритмической терапии.

**Конфликт интересов** не заявлен.

Поступила: 24.11.2019 г.

Принята: 16.01.2020 г.

## Individualization of ventricular extrasystoles pharmacotherapy in patients without cardiac structural changes

A. I. Olesin<sup>1</sup>, I. V. Konstantinova<sup>1</sup>, Yu. S. Zueva<sup>2</sup>, A. V. Kozyi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> The Department of Internal Medicine and Cardiology named after M. S. Kushakovskiy of I. I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

<sup>2</sup> St. Elizabeth's Hospital, Saint-Petersburg, Russia.

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution «442 District Military Clinical Hospital» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

### Autors

**Alexander I. Olesin\***, M.D., doctor of sciences, professor of the Department of the Internal Medicine and Cardiology named after M. S. Kushakovskiy of I. I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

**Irina V. Konstantinova**, M.D., Ph.D., docent of the Department of the Internal Medicine and cardiology named after M. S. Kushakovskiy of I. I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

**Yulia S. Zueva**, M.D., cardiologist of the Department of Cardiology of St. Elizabeth's Hospital, Saint-Petersburg, Russia.

**Anastasia V. Kozyi**, M.D., Ph.D., cardiologist of the Federal State Budgetary Institution «442 District Military Clinical Hospital» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

**Objective.** To assess the analysis of ventricular extrasystoles (VEs) as the method for individualization of VE pharmacotherapy in patients without cardiac structural changes.

**Materials and methods.** The study included 248 patients aged from 20 to 43 years without cardiac structural changes with IV–V classes of VEs according to B. Rayn classification (1984). VE antiarrhythmic therapy was selected individually, its effectiveness was assessed using daily electrocardiogram. VEs were analyzed according to generally accepted criteria, including the duration of VEs and sinus rhythm QRS complex duration (QRSve and QRSsr). The endpoint was the duration of antiarrhythmic therapy positive effect on the VEs.

**Results.** 29.84 % of patients had the greatest positive antiarrhythmic effect of VEs therapy when using class II of antiarrhythmic drugs, 43.95 % — class I, the rest — class III. Positive predictive value of class III antiarrhythmic drugs with QRSve complex duration  $\geq 160$  ms was 89.23 %, class II — QRSve  $\leq 159$  ms was 95.63 %. 22.58 % of patients had positive antiarrhythmic effect during 1 year of follow-up ( $0.86 \pm 0.05$  years on average), the rest — from 1 to 5 years ( $3.71 \pm 0.11$  years on average). The duration

of VEs therapy positive effect using class III antiarrhythmic drugs for 1 year correlated with QRSve complex duration  $\leq 165$  ms ( $r=0.91$ ), while classes I and II — QRSve  $\leq 145$  ms ( $r=0.92$ ).

**Conclusion.** All patients without cardiac structural changes, when choosing antiarrhythmic therapy for VE treatment, should consider the duration of QRS. The duration of VEs treatment positive effect during 1 year highly correlated with (at  $r > 0.90$ ) class III antiarrhythmic drugs, with QRSve duration  $\leq 165$  ms, classes I and II — with QRSve  $\leq 145$  ms.

**Key words:** ventricular extrasystoles, individualization of ventricular extrasystoles pharmacotherapy.

**Conflict of interests:** None declared.

## Список сокращений

ДИ	— доверительный интервал	ПДИкор.	— скорректированный предэктопический интервал
ЖЭ	— желудочковая экстрасистолия	ПЖЭ	— правожелудочковая экстрасистолия
ИРРЖЖА	— индекс риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий	ФВЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ЛЖЭ	— левожелудочковая экстрасистолия	ЭКГ	— электрокардиограмма
ЛО	— линейное отклонение		

## Введение

В настоящее время при частой и устойчивой желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), в том числе у пациентов без структурных изменений сердца, для выбора эффективной терапии экстрасистолии используется тестирование противоаритмических средств, заключающееся в оценке частоты и характера преждевременных комплексов по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) до и после применения пациентом антиаритмического препарата в среднетерапевтической дозе на протяжении не менее 4–5 дней [1,2]. Однако определение дифференцированной противоаритмической терапии ЖЭ в зависимости от характера преждевременных желудочковых комплексов у пациентов без структурных изменений сердца в доступной нам литературе обнаружено не было.

**Цель исследования** — оценка использования анализа характера ЖЭ для выбора дифференцированной терапии желудочковой эктопии у пациентов без структурных изменений сердца.

## Материал и методы

Наблюдалось 248 пациентов в возрасте от 20 до 43 лет (в среднем  $29,6 \pm 0,8$  лет). В их число вошли 129 (52,02%) женщин и 119 (47,98%) мужчин ( $p > 0,05$ ). Критериями включения являлись: отсутствие структурных изменений сердца, наличие синусового ритма, выявление ЖЭ III–V классов по классификации B. Rayn (1984) [1], субъективное ощущение аритмии, хроническая сердечная недостаточность I–II класса по NYHA, информированное согласие больного на проведение исследова-

ний 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 [3].

Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили 1–3 суточное мониторирование ЭКГ и эхокардиографическое исследование аппаратом Hitachi EUB-5500 по общепринятым методикам. Расчет таких показателей, как фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), индекс конечного диастолического объема левого предсердия, индекс массы миокарда левого желудочка, соотношения максимальной скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего (E), позднего диастолического наполнения (A) [3,4].

Анализ ЖЭ проводился по общепринятым критериям, включающих определение продолжи-

тельности комплекса QRS ЖЭ и синусового ритма (QRSжэ и QRSср.), предэктопического интервала желудочковой эктопии и т.д. с помощью цифрового электрокардиографа «Поли-спектр» (фирма «Нейрософт», г. Иваново) на скорости регистрации ЭКГ 100–200 мм/с [1, 3, 4]. У всех пациентов рассчитывался индекс риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ИРПЖЖА) [3] по формуле:  $\text{ИРПЖЖА} = A \cdot B$ , где ИРПЖЖА (в относительных единицах)  $A$  — линейное отклонение (ЛО) скорректированного предэктопического интервала (ПДИкор.) ЖЭ (в м/с) не менее чем в 20 экстрасистол, рассчитанное отдельно для левоЖЭ (ЛЖЭ) и правоЖЭ (ПЖЭ),  $B$  — количество ЖЭ, используемых для исследования (выраженное в количестве ЖЭ в час), причем значения этого индекса  $< 0,5$  ед. свидетельствуют о высоком риске развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий [3,4]. Учитывая вариабельность регистрации ЖЭ в течение суток [1,3], у всех пациентов определение ИРПЖЖА проводилось по данным 1–3 суточного мониторирования ЭКГ.

Всем больным, после проведения суточного мониторирования ЭКГ, для устранения ЖЭ вначале проводилась кардиопротективная терапия, включающая препараты калия, седативную терапию, полиненасыщенные жирные кислоты (ВИТРУМ кардио Омега 3, фирма Юнифарм и др.) [3]. При отсутствии эффекта всем больным выбор дифференцированной антиаритмической терапии ЖЭ проводился на основании тестирования противоаритмических средств I–III классов в среднетерапевтических дозах. При выборе антиаритмического препарата для устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца учитывался характер эктопии, ее прогностическая оценка, наличия противопоказаний и возможное развитие побочных эффектов [1,3]. Вначале использовались препараты II класса, а при их неэффективности — средства I или III классов, в последнюю очередь — применялся амиодарон. При выборе противоаритмической терапии использовался метопролол — 50–100 мг/сутки, пропранолол в дозе — 80–160 мг/сутки, аллапинин — 50–75 мг/сутки, морицизин — 50–100 мг/сутки, этацизин — 100–150 мг/сутки, соталол — 160–240 мг/сутки, пропафенон — 300–600 мг/сутки, амиодарон — 600–800 мг/сутки. Длительность применения антиаритмических средств составила не менее 4–5 дней, а в случае использования амиодарона — 8 (10) дней. Использование каждого последующего препарата

проводилось, как минимум, через 5 периодов полувыведения предыдущего [1,3]. 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 исходным количеством, а также устранение парных, групповых экстрасистол [1–3]. 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 [1–3].

После включения в исследование больные наблюдались от 1 года до 5 лет. Конечной точкой наблюдения являлось продолжительность сохранения положительного антиаритмического эффекта терапии ЖЭ используемых противоаритмических средств. Все исследования, включая суточное мониторирование ЭКГ, проводились не реже 1 раза в 3–4 месяца, контроль за состоянием пациентов, регистрацию ЭКГ — 1 раз в месяц. 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", версии 11.0.

## Результаты

У 43 (17,34%) пациентов наиболее эффективным оказался метопролол, у 31 (12,50%) — пропранолол, у 34 (13,71%) — этацизин, у 20 (8,06%) — аллапинин, у 55 (22,18%) — пропафенон, у 52 (20,97%) — соталол, у остальных — амиодарон. Все пациенты были разделены на три группы. У 74 (29,84%) пациентов наибольший положительный антиаритмический эффект терапии ЖЭ наблюдался при использовании препаратов II класса (I группа), у 109 (43,95%) пациентов — I класса (II группа), у остальных — III класса (III группа). У 17 (22,97%), 25 (22,94%) и 16 (24,62%) пациентов I, II и III группы соответственно было выявлено от 6% до 15%, у остальных — более 15% ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов за сутки наблюдения соответственно ( $p > 0,05$ ). У 19 (25,68%), 29 (26,61%) и 18 (27,69%) пациентов I, II и III группы соответственно были зарегистрированы эпизоды неустойчивой желудочко-

Таблица 1

**Состояние гемодинамики, некоторые клинические показатели у пациентов I, II и III группы при включении в исследование (M±m, в скобках — 95 % доверительный интервал (ДИ) средних величин)**

Показатели	Группы больных	I группа n=74	II группа n=109	III группа n=65
Возраст, годы		30,1±1,3 [22–43]	29,9±0,9 [21–42]	28,9±1,2 [20–41]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		22,3±0,4 [20–24]	22,1±0,1 [19–23]	21,9±0,1 [19–25]
ФВлж, %		53,86±0,88 [48–59]	53,12±0,78 [47–61]	54,12±0,78 [47–61]
Е/А, ед		1,19±0,01 [1,12–1,21]	1,20±0,01 [1,14–1,23]	1,21±0,01 [1,17–1,24]
ИКДОЛП, мл/м <sup>2</sup>		23,56±0,72 [17–31]	23,24±0,69 [18–30]	23,24±0,64 [18–29]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>		86,7±1,6 [74–99]	85,3±1,7 [72–101]	86,3±1,7 [72–101]
Количество ЖЭ за сутки наблюдения		18900±2450 (5870–30730)	18990±2190 (4980–31700)	19890±1970 (5980–32900)
QRSжэ, м/с		142±2 [125–155]	144±2 [130–159]	179±3 [155–195]*†
QRSscr., м/с		92±1 [80–99]	93±1 [89–98]	102±1 [95–108]*†
QRSжэ/QRSscr.		1,54±0,02 [1,42–1,57]	1,55±0,01 [1,46–1,63]	1,74±3 [1,61–1,82]*†
ИРПЖЖА, ед.		0,23±0,02 [0,05–0,41]	0,21±0,02 [0,06–0,42]	0,07±0,01 [0,01–0,24]*†

**Примечание.** ИМТ — индекс массы тела, ИКДОЛП — индекс конечно-диастолического объема левого предсердия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, \* — достоверное различие показателей в сравнении с I группой, † — III группы в сравнении со II (при  $p < 0,05$ ).

вой тахикардии ( $p > 0,05$ ). У 34 (40,48%), 51 (46,79%) и 31 (47,69%) пациентов I, II и III группы соответственно была выявлена ЛЖЭ, у остальных — ПЖЭ ( $p > 0,05$ ), у 31 (41,89%), 44 (40,37%) и 27 (41,54%) — полиморфная, у остальных — мономорфная ЖЭ ( $p < 0,05$ ). При включении в исследование у пациентов III группы отмечалось достоверно больше продолжительность комплекса QRSжэ, QRSscr., соотношения QRSжэ/QRSscr., а также достоверно меньше значения ИРПЖЖА в сравнении с I и II группой, в то время как достоверного различия по полу, а также возрасту, состоянию гемодинамики, индексу массы тела, количеству желудочковых экстрасистол за сутки наблюдения у пациентов I, II и III групп между собой выявлено не было (табл. 1).

У пациентов I, II и III группы после выбора наиболее эффективной терапии ЖЭ уменьшение количества преждевременных желудочковых комплексов в сравнении с исходными данными соответственно составило от 76% до 92% (в среднем  $82 \pm 2\%$ ), от 77% до 96% (в среднем  $84 \pm 1\%$ ) и от 75% до 98% (в среднем  $83 \pm 2\%$ ) ( $p > 0,05$ ), в то время как ИРПЖЖА у пациентов этих групп соответственно увеличился с  $0,23 \pm 0,02$  ед. до  $2,71 \pm 0,32$  ед. ( $p < 0,05$ ), с  $0,21 \pm 0,02$  ед. до  $2,84 \pm 0,36$  ед. ( $p < 0,05$ ), с  $0,07 \pm 0,01$  ед. до  $2,43 \pm 0,24$  ед. ( $p < 0,05$ ). У всех пациентов этих групп была выявлена отрицательная корреляция между уменьшением количества ЖЭ после выбора эффективной терапии экстрасистолии и увеличением ИРПЖЖА ( $r = -0,94$ ). Положительный результат терапии ЖЭ антиаритмическими препаратами III класса высоко коррелировал с продолжительностью комплекса

QRSжэ  $\geq 160$  м/с и соотношением QRSжэ/QRSscr.  $\geq 1,6$  ед. ( $r = 0,94$  и  $r = 0,92$  соответственно), в то время как I и II классов — с QRSжэ  $\leq 159$  м/с и соотношением QRSжэ/QRSscr.  $\leq 1,59$  ед. ( $r = 0,96$  и  $r = 0,94$  соответственно). Чувствительность, специфичность и положительная прогностическая значимость положительного эффекта использования препаратов III класса при продолжительности комплекса QRSжэ  $\geq 160$  м/с и соотношении QRSжэ/QRSscr.  $\geq 1,6$  ед. составила 90,28%, 95,81% и 89,23% соответственно, а применения средств II класса — с QRSжэ  $\leq 159$  м/с и соотношении QRSжэ/QRSscr.  $\leq 1,59$ –94,54%, 85,29% и 95,63% соответственно. У пациентов I и II группы положительный антиаритмический эффект терапии ЖЭ высоко коррелировал с ЛО ПДИкор. ЖЭ  $\geq 11$  м/с ( $r = 0,88$ ), в то время как у в III группы —  $\leq 10$  м/с ( $r = 0,84$ ).

У 17 (22,47%), 27 (24,77%) и 12 (18,46%) пациентов I, II и III групп соответственно положительный эффект терапии ЖЭ сохранялся в течение 1 года (в среднем  $0,81 \pm 0,05$ ,  $0,86 \pm 0,05$ ,  $0,92 \pm 0,05$  года соответственно), у остальных пациентов этих групп — от 1 года до 5 лет (в среднем  $3,5 \pm 0,09$ ,  $3,7 \pm 0,11$  и  $3,9 \pm 0,12$  лет соответственно) ( $p < 0,05$ ). При продолжительности антиаритмического эффекта более 1 года у всех больных I, II и III групп отмечались достоверно меньше продолжительность комплекса QRSжэ и соотношение QRSжэ/QRSscr., а также достоверно больше значения ИРПЖЖА (табл. 2). Длительность сохранения положительного эффекта терапии ЖЭ антиаритмическими препаратами III класса в течение 1 года и более высоко коррелировала с продолжительностью комплекса

Таблица 2

**Состояние QRSжэ, соотношения QRSжэ/QRScp. у пациентов I, II и III группы при продолжительности положительного эффекта терапии ЖЭ более (А) и менее 1 года (Б) ( $M \pm m$ , в скобках — 95 % ДИ средних величин)**

Группы больных	I группа		II группа		III группа	
	А n=57	Б n=17	А n=82	Б n=27	А n=53	Б n=12
Показатели						
QRSжэ, м/с	137±2 (125-145)	148±2* (140-155)	139±1 (130-145)	152±2* (140-160)	162±1 (155-165)	183±2* (160-195)
QRSжэ/ QRScp.	1,45±0,01 (1,42-1,48)	1,51±0,01* (1,46-1,57)	1,46±0,01 (1,44-1,49)	1,57±0,01* (1,48-1,63)	1,63±0,01 (1,61-1,66)	1,72±0,01* (1,64-1,81)
ИРРЖЖА, ед.	0,92±0,08 (0,62-1,21)	2,94±0,14* (1,12-4,57)	0,84±0,07 (0,64-1,43)	2,93±0,07* (1,37-4,63)	0,85±0,12 (0,31-1,36)	2,67±0,18* (1,24-4,41)

**Примечание.** \* — достоверное различие показателей в сравнении с продолжительностью положительного эффекта терапии ЖЭ более 1 года (А) (при  $p < 0,05$ ).

QRSжэ  $\leq 165$  м/с и соотношением QRSжэ/QRScp.  $\geq 1,66$  ( $r=0,91$  и  $r=0,89$  соответственно), в то время как I и II классов — QRSжэ  $\leq 145$  м/с и соотношением QRSжэ/QRScp.  $\leq 1,49$  ( $r=0,92$  и  $r=0,90$  соответственно).

## Обсуждение

Лечение желудочковых нарушений сердечного ритма, в том числе 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 В. Bigger (1984) [1], основанием для проведения противоаритмической терапии желудочковой эктопии у этой категории пациентов является субъективное ощущение экстрасистолии, ухудшающее качество жизни, а также предупреждение развития аритмогенной кардиомиопатии и фатальных аритмий [1–3, 5].

Наблюдалось 248 пациентов в возрасте от 20 до 43 лет (в среднем  $29,6 \pm 0,8$  лет). Критериями включения являлись: отсутствие структурных изменений сердца, наличие синусового ритма, выявление ЖЭ III–V классов по классификации В. Rayn (1984) [1], субъективное ощущение аритмии, хроническая сердечная недостаточность I–II класса по NYHA, информированное согласие больного на проведение исследований и лечения. Отсутствие структурных изменений сердца устанавливали после исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний, дисэлектролитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов, самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию желудочковых эктопий.

У 23,39% обследованных пациентов выявлено от 6% до 15%, у остальных — более 15% ЖЭ от обще-

го количества желудочковых комплексов за сутки наблюдения, а у 26,61% — были зарегистрированы эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. У 41,12% пациентов была выявлена полиморфная, у остальных — мономорфная ЖЭ.

В настоящее время при выявлении у пациентов без структурных изменений сердца 15% и более ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов методом выбора терапии, особенно в тех случаях, когда отсутствует эффект медикаментозной противоаритмической терапии или при отказе больного принимать антиаритмические препараты желудочковой эктопии является радиочастотная абляция аритмогенного очага [1,2]. Вышеуказанное положение явилось основанием для проведения фармакологической противоаритмической терапии у пациентов, включенных в исследование.

У всех пациентов оценка риска развития фатальных желудочковых аритмий проводилась путем определения ИРРЖЖА, как отношение ЛО ПДИкор. ЖЭ к числу экстрасистол, используемых для исследования, выраженных в их количестве в час [3,4]. У всех обследованных пациентов при включении в исследование значения этого индекса не превышали 0,5 ед., что свидетельствуют о высоком риске развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий [3,4].

В настоящем исследовании всем пациентам для выбора противоаритмической терапии ЖЭ использовалось тестирование антиаритмических препаратов [1]. При тестировании вначале использовались препараты II класса, а при их неэффективности — средства I или III классов, или их комбинации, причем в последнюю очередь применялся амиодарон. 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 исходными данными, а также устранение парных, групповых экстрасистол [1–3]. Длительность применения антиаритмических средств составила не менее 4–5 дней, а в случае использования амиодарона — 8 (10) дней. После включения в исследование больные наблюдались от 1 года до 5 лет. Конечной точкой наблюдения являлось продолжительность сохранения положительного антиаритмического эффекта используемых противоаритмических средств.

У 29,84% пациентов наибольший положительный антиаритмический эффект терапии ЖЭ наблюдался при использовании препаратов II класса, у 43,95% — I класса, у остальных — III класса. Положительный результат терапии ЖЭ антиаритмическими препаратами III класса высоко коррелировал с продолжительностью комплекса QRSжэ  $\geq 160$  м/с и соотношением QRSжэ/QRScp.  $\geq 1,6$  ед. ( $r=0,94$  и  $r=0,92$  соответственно), в то время как I и II классов — с QRSжэ  $\leq 159$  м/с и соотношением QRSжэ/QRScp.  $\leq 1,59$  ед. ( $r=0,96$  и  $r=0,94$  соответственно). Положительная прогностическая значимость положительного эффекта использования препаратов III класса при продолжительности комплекса QRSжэ  $\geq 160$  м/с и соотношении QRSжэ/QRScp.  $\geq 1,6$  ед. составила 89,23%, а применения

средств II класса — с QRSжэ  $\leq 159$  м/с и соотношении QRSжэ/QRScp.  $\leq 1,59$ –95,63%. Полученные данные, по-видимому, следует учитывать при выборе дифференцированной терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца.

В настоящее время продолжительность комплекса QRSжэ более 140 м/с рассматривается как один из предикторов развития аритмогенной кардиомиопатии у пациентов без структурных изменений сердца, причем значимость этого показателя повышается при увеличении продолжительности QRScp. [5–7]. Причины расширения комплекса QRSжэ у этой категории пациентов недостаточно изучены, однако большинство авторов связывают увеличение продолжительности QRSжэ с развитием, так называемого, «оксидативного стресса» кардиомиоцитов, гиперполяризацией мембран миокардиоцитов, замедлением проведения возбуждения по миокарду, формированием участков фиброза сердечной мышцы и т. д. [5–8].

У всех обследуемых пациентов была выявлена отрицательная корреляция между уменьшением количества ЖЭ после выбора эффективной терапии экстрасистолии и увеличением ИППЖЖА ( $r=-0,94$ ). Поэтому этот индекс, вероятно, может быть

использован, как дополнительный критерий оценки эффективности терапии ЖЭ.

ИРРЖЖА был предложен для оценки риска развития фатальных желудочковых аритмий, причем при уменьшении его значений определялось повышение, а при увеличении — снижение риска возникновения фатальных аритмий и/или свидетельствовало об эффективности проводимой антиаритмической терапии [3,4]. Сходный принцип был предложен для выявления фибрилляции предсердий путем использования индекса риска развития этой аритмии у пациентов с предсердной экстрасистолией, причем увеличение этого показателя при применении противоаритмических препаратов в сравнении с исходными данными свидетельствовало о положительном эффекте проводимой терапии наджелудочковой эктопии, используемой в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий [9,10]. Аналогичные изменения ИРРЖЖА при выявлении положительного эффекта антиаритмической терапии ЖЭ были получены в настоящем исследовании.

У 22,58% пациентов положительный противоаритмический эффект сохранялся в течение 1 года (в среднем  $0,86 \pm 0,05$  лет), у остальных — от 1 года до 5 лет (в среднем  $3,71 \pm 0,11$  лет). Длительность сохранения положительного эффекта терапии ЖЭ антиаритмическими препаратами III класса в течение 1 года и более высоко коррелировала с продолжительностью комплекса QRSжэ  $\leq 165$  м/с и соотношением QRSжэ/QRScp.  $\geq 1,66$  ( $r=0,91$  и  $r=0,89$  соответственно), в то время как I и II классов — QRSжэ  $\leq 145$  м/с и соотношением QRSжэ/QRScp.  $\leq 1,49$  ( $r=0,92$  и  $r=0,90$  соответственно). Следует отметить, что уменьшение количества преждевременных желудочковых комплексов в сравнении с исходными данными после выбора наиболее эффективной терапии ЖЭ, независимо от характера используемых препаратов как I, так II и III классов, достоверно не различалось и в среднем составило 83%. Этот факт свидетельствует о том, что уменьшение числа желудочковых эктопий, выявленное при тестировании противоаритмических препаратов, не определяет продолжительность сохранения положительного эффекта терапии ЖЭ.

Ранее полученные данные показали, что увеличение ИРРЖЖА в два и более раза в сравнении с исходными данными после второго и/или третьего приема противоаритмических средств определяет один или несколько потенциально эффективных антиаритмических препаратов [11].

В последующем, в качестве долгосрочной терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца, по-видимому, следует использовать препарат с прогнозируемой продолжительностью положительного антиаритмического эффекта, в том числе согласно данным, полученным в настоящем исследовании, на протяжении одного года и более. Вышеуказанная гипотеза в дальнейшем будет являться предметом дальнейшего исследования.

Согласно полученным результатам, положительный клинический эффект использования препаратов II класса высоко коррелировал с ЛО ПДИкор. ЖЭ  $\geq 11$  м/с ( $r=0,88$ ), в то время как применение препаратов I, III класса и комбинация II класса с I —  $\leq 10$  м/с ( $r=0,84$ ). Эти данные, вероятно, следует учитывать у пациентов без структурных изменений сердца при выборе дифференцированной антиаритмической терапии ЖЭ.

Ранее проведенные клинико-экспериментальные исследования показали, что выявленные показатели ЛО ПДИкор. ЖЭ, например, 10 м/с, 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 [1,4].

Продолжительность положительного эффекта антиаритмической терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца менее 1 года, вероятно, может быть обусловлена, во-первых, трансформацией триггерных механизмов (ранней или задержанной постдеполяризации) развития желудочковой эктопии, например, в "re-entry" и наоборот [1], во-вторых, по-видимому, повреждением ионных каналов и/или снижением чувствительности рецепторов кардиомиоцитов к антиаритмическим препаратам, в частности, обладающих симпатолитическим действием, в результате раз-



вития «оксидативного стресса» [1, 5–8], в третьих, преждевременные желудочковые комплексы, вероятно, могут являться дебютом развития латентного течения миокардита, кардиомиопатии, аритмогенной дисплазии правого желудочка и т.д., а при развитии этих заболеваний фармакотерапия аритмий, как правило, малоэффективна или ее положительный результат непродолжительный [1]. Поэтому у пациентов без структурных изменений сердца методом выбора лечения желудочковой эктопии при прогнозировании эффективности фармакологической антиаритмической терапии ЖЭ на протяжении менее 1 года, по-видимому, является радиочастотная абляция аритмогенного очага, особенно в тех случаях, когда выявляется 15% и более экстрасистол от общего количества желудочковых комплексов, а также предикторы формирования аритмогенной кардиомиопатии и жизнеугрожающих желудочковых аритмий [1, 2, 6].

## Заключение

Всем пациентам без структурных изменений сердца при выборе антиаритмической терапии ЖЭ показано определение продолжительности QRSжэ. Положительная прогностическая значимость положительного эффекта использования препаратов III класса при продолжительности комплекса QRSжэ  $\geq 160$  м/с составила 89,23%, а применения средств II класса — QRSжэ  $\leq 159$  м/с составила 95,63%. У 22,58% пациентов положительный противоаритмический эффект сохранялся в течение 1 года (в среднем  $0,86 \pm 0,05$  лет), у остальных — от 1 года до 5 лет (в среднем  $3,71 \pm 0,11$  лет). Длительность сохранения положительного эффекта терапии ЖЭ антиаритмическими препаратами III класса в течение 1 года и более высоко коррелировала с продолжительностью комплекса QRSжэ  $\leq 165$  м/с ( $r=0,91$ ), в то время как I и II клас-

сов — QRSжэ  $\leq 145$  м/с ( $r=0,92$ ). У пациентов без структурных изменений сердца степень уменьшения числа желудочковых эктопий, выявленная при проведении тестирования противоаритмическими препаратами, не определяет продолжительность сохранения положительного эффекта терапии ЖЭ.

## Выводы

Положительная прогностическая значимость положительного эффекта использования препаратов III класса при продолжительности комплекса QRSжэ  $\geq 160$  м/с и соотношения QRSжэ/QRSср.  $\geq 1,6$  ед. составила 89,23%, а применения средств II класса — с QRSжэ  $\leq 159$  м/с и соотношением QRSжэ/QRSср.  $\leq 1,59$ –95,63%.

У 22,58% пациентов положительный противоаритмический эффект сохранялся в течение 1 года (в среднем  $0,86 \pm 0,05$  лет), у остальных — от 1 года до 5 лет (в среднем  $3,71 \pm 0,11$  лет).

Длительность сохранения положительного эффекта терапии ЖЭ антиаритмическими препаратами III класса в течение 1 года и более высоко коррелировала с продолжительностью комплекса QRSжэ  $\leq 165$  м/с и соотношением QRSжэ/QRSср.  $\geq 1,66$  ( $r=0,91$  и  $r=0,89$  соответственно), в то время как I и II классов — QRSжэ  $\leq 145$  м/с и соотношением QRSжэ/QRSср.  $\leq 1,49$  ( $r=0,92$  и  $r=0,90$  соответственно).

У пациентов без структурных изменений сердца степень уменьшения числа желудочковых эктопий, выявленная при проведении тестирования противоаритмическими препаратами, не определяет продолжительность сохранения положительного эффекта терапии ЖЭ.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O. et al., Philadelphia, W.B. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 11<sup>th</sup> ed. Saunders Company. 2018. 2040 p.
2. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. 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): 1677–1749. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.053>
3. Olesin A. I., Koziy A. V., Semenova E. V. 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. Russian (Олесин А. И., Козий А. В., Семенова Е. В. и соавт. 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.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2010-1-5-12>

4. Olesin A.I., Konovalova O.A., Koziy A.V. 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. Russian [Олесин А.И., Коновалова О.А., Козий А.В. и соавт. 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.]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2009-1-24-30>
5. Panizo J.G., Barra S., Mellor G. et al. Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.*, 2018; 7 (2): 128–134. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.23.2>
6. Wang Y., Eltit J.M., Kaszala K. et al. Cellular mechanism of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2014; 11 (11): 2064–2072. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.07.022>
7. Carballeira P.L., Deyell M.W., Frankel D.S. et al. Ventricular premature depolarization QRS duration as a new marker of risk for the development of ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014; 11 (2): 299–306. [doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.055](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.055)
8. Sovari A.A. Cellular and molecular mechanisms of arrhythmia by oxidative stress. *Cardiol. Res. Pract.*, 2016; 2016: 9656078. <http://doi.org/10.1155/2016/9656078>
9. Olesin A.I., Litvinenko V.A., Shlapakova A.V., Konstantinova I.V. Assessment of the risk of developing atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome in the recording of atrial extrasystole. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016; 4 (11): 25–33. Russian [Олесин А.И., Литвиненко В.А., Шлапакова А.В., Константинова И.В. Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом при регистрации предсердной экстрасистолии. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016; 4 (11): 25–33.]. <https://doi.org/10.15829/2311-1623-4-11>
10. Olesin A. I., Litvinenko V. A., Shlapakova A. V., Konstantinova I. V., Zhyeva Y. S. Antiarrhythmic drug therapy possibilities for primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome and premature atrial contractions: a prospective study. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2019; 7 (22): 29–37. Russian [Олесин А.И., Константинова И.В., Шлапакова А.В., Литвиненко В.А., Зуева Ю.С. Возможность использования фармакологической антиаритмической терапии в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом с предсердной экстрасистолией: проспективное исследование. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2019; 7 (22): 29–37.]. <https://doi.org/10.15829/2311-1623-7-22>
11. Olesin A. I., Konstantinova I. V., Litvinenko V. A., Zueva J. S. The method of choosing the most effective antiarrhythmic drug for patients with extrasystole. Patent RU № 2707261, publ. 25.11.2019, Bul. № 33. 33 p. Russian [Олесин А.И., Константинова И.В., Литвиненко В.А., Зуева Ю.С. Способ выбора наиболее эффективного антиаритмического препарата для больных с экстрасистолией. Патент РФ № 2707261, опубл. 25.11.2019, Бюл. № 33. — 33 с.]. <http://www.findpatent.ru/patent/270/2707261.html>