

Возможность использования скрининг тестирования противоаритмических препаратов для выбора дифференцированной терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца

Олесин А. И.¹, Константинова И. В.¹, Зуева Ю. С.², Козий А. В.³

¹ Кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВПО «Северо-западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

² СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

³ 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 исследования — определение дифференцированной терапии желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у пациентов без структурных изменений сердца путем скрининг тестирования противоаритмических препаратов.

Материал и методы. Наблюдалось 214 пациентов без структурных изменений сердца в возрасте от 19 до 45 лет с ЖЭ III–V классов, согласно классификации В. Рауп с субъективным ощущением аритмии и сохраненной сократительной функцией сердца. Всем пациентам после проведения суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) выбор потенциально эффективных противоаритмических препаратов для устранения ЖЭ проводился методом их скрининг тестирования. Метод заключается в следующем: при увеличении скорректированного индекса экстрасистолии после третьего приема препарата в сравнении с исходными данными ≥ 2 относительных единиц, данный индекс считается потенциально эффектив-

ным. 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. Конечной точкой наблюдения являлось продолжительность сохранения положительного антиаритмического эффекта используемых противоаритмических средств.

Результаты. У 50,47% пациентов положительный антиаритмический эффект был выявлен к двум, у 38,32% — к трем, у остальных — к четырем противоаритмическим препаратам. ТВ выделения потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца составила в среднем более 90%. У 79,90% пациентов положительный противоаритмический эффект терапии ЖЭ сохранялся более 1 года (в среднем $3,8 \pm 0,08$ лет). Длительность сохранения положительного клинического эффекта в течение 1 года и более высоко коррелировала с истинно положительными результатами скрининг тестирования противоаритмических препаратов ($r=0,94$).

Заключение. У всех пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ потенциальный положительный антиаритмический эффект был выявлен к двум и более препаратам. ТВ потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ у этих пациентов составила в среднем более 90%.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия; дифференцированный выбор антиаритмической терапии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 12.05.2020

Принята: 26.08.2020

The possibility of using screening testing for antiarrhythmic medication for ventricular premature complexes differential therapy selection in patients without cardiac structural changes

A.I. Olesin¹, I.V. Konstantinova¹, Yu.S. Zueva², A.V. Kozyi³

¹ 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.

² St. Elizabeth's Hospital, Saint-Petersburg, Russia.

³ Federal State Budgetary Institution "442 District Military Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

Authors

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. Konstantionva, 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.

Abstract

Objective. To determine the differential therapy of ventricular extrasystoles (VEs) in patients without cardiac structural changes by screening testing of antiarrhythmic drugs.

Materials and Methods. The study included 214 patients without cardiac structural changes aged 19 to 45 years with VE III—V classes, according to B. Rayn classification with subjective sensation of arrhythmia and preserved contractile function of the heart. All patients underwent daily electrocardiography monitoring, followed by the selection of potentially effective antiarrhythmic drugs for VEs elimination using screening testing method. The method considered potentially effective when corrected extrasystole index increased by ≥ 2 relative units after the third dose of medication compared with the initial data. The

accuracy of the choice (AC) was evaluated according to daily electrocardiography monitoring after a short course of therapy for each tested antiarrhythmic medication for at least 5 days. In case of antiarrhythmic activity of several medications in one patient, a medication with the most pronounced VE number reduction compared with the initial data after a short course of therapy was selected to eliminate ectopic beat. The endpoint of observation was the duration of preserved positive antiarrhythmic effect of the antiarrhythmic medication.

Results. 50.47% of patients had positive antiarrhythmic effect of two, 38.32% — of three, and the rest — of four antiarrhythmic medications. AC of potentially effective drugs for eliminating VE in patients without cardiac structural changes was over 90%. In 79.90% of patients, positive antiarrhythmic effect of VE therapy persisted for over 1 year (an average of 3.8 ± 0.08 years). The duration of positive clinical effect for 1 year and higher correlated with the positive results of screening testing of antiarrhythmic drugs ($r = 0.94$).

Conclusion. All patients without cardiac structural changes with VE had potential positive antiarrhythmic effect for 2 and more drugs. AC of potentially effective drugs for elimination of VE in these patients averaged over 90%.

Key words: ventricular extrasystole, differential antiarrhythmic therapy selection

Conflict of Interest: None declared.

Список сокращений

ЖЭ — желудочковая экстрасистолия
 ИЭ и ΔИЭкорр. — индекс экстрасистолии и корригированный индекс экстрасистолии
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛЖЭ и ПЖЭ — лево- и правожелудочковая экстрасистолия
 ЛО — линейное отклонение

ПДИкор. ЖЭ — корригированный предэктопический интервал желудочковой экстрасистолии
 ППЗ — положительная прогностическая значимость
 ТВ — точность выбора
 ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
 ЭКГ — электрокардиограмма

Введение

Лечение желудочковых нарушений сердечного ритма, в том числе желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), является одной из сложных задач, часто совпадающей с предупреждением таких угрожающих жизни аритмий, как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [1,2]. При частой и устойчивой экстрасистолии для выбора наиболее эффективного препарата используется тестирование противоаритмических средств, заключающееся в оценке частоты и характера преждевременных комплексов до и после применения большим антиаритмического препарата, оцениваемого по данным суточного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ), причем эффективность каждого последующего антиаритмика определяется, как минимум, через 5 периодов полувыведения предыдущего [1]. В целом, для определения эффективности одного антиаритмического препарата затрачивается от 4–5 до 10–12 дней [1]. Гипотетически можно предположить, что у одного пациента могут быть эффективными не-

сколько противоаритмических препаратов одного или разных классов. В последнее время предложен метод скрининг тестирования антиаритмических препаратов для определения эффективной противоаритмической терапии экстрасистолии [3]. Метод основан на оценке индекса экстрасистолии (ИЭ), использовавшегося ранее для оценки риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, причем при увеличении корригированных значений этого индекса, как минимум, ≥ 2 относительных единиц в сравнении с исходными величинами после двух-и/или трехкратного приема препарата, исследуемое антиаритмическое средство считается эффективным [3]. Однако использование скрининг способа тестирования для выбора дифференцированной терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца в доступной нам литературе обнаружено не было. Цель исследования — определение дифференцированной терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца путем скрининг-тестирования противоаритмических препаратов.

Материал и методы

Наблюдалось 214 больных в возрасте от 19 до 45 лет (в среднем $33,5 \pm 0,95$ лет). Критериями включения являлись: отсутствие структурных изменений сердца, наличие синусового ритма, выявление ЖЭ IV–V классов по классификации В. Rayn [1984] [1], субъективного ощущения аритмии, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 52\%$ [4], информированного согласия больного на проведение исследований и лечения. Отсутствие структурных изменений сердца устанавливали после исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний (хронической ревматической болезни сердца, кардиомиопатии, пороков сердца, пролапса митрального клапана, миокардитов, тиреотоксикозов, различных клинических форм ишемической болезни сердца, анемий различного генеза, хронических заболеваний легких, носоглотки, сахарного диабета, заболеваний желудочно-кишечного тракта и т.д.), дисэлектролитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов (в первую очередь, диуретиков, оральных контрацептивов, злоупотребление алкоголем и др.), самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию ЖЭ, а также другие критерии, в том числе, включающие использование различных стресс-тестов, инвазивной и неинвазивной коронароангиографии, контрастной магнитно-резонансной томографии сердца, описаны ранее [5]. 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 ФВ ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ и других были описаны ранее [1,5].

Всем больным, после проведения суточного мониторирования ЭКГ, для устранения ЖЭ вначале проводилась кардиопротективная терапия, включающая препараты калия, седативную терапию, полиненасыщенные жирные кислоты и т.д. [1,5]. При отсутствии эффекта выбор терапии ЖЭ проводился путем тестирования противоаритмических средств. По данным суточного мониторирования 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, так как у пациентов без структурных изменений сердца основным показанием к его применению является снижение сократительной функции сердца [1,5,6]. 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 в дозе 50–100 мг/сутки, пропранолол — 80–160 мг/сутки, карведиол — 25–50 мг/сутки, аллапинин — 50–75 мг/сутки, морицизин — 50–100 мг/сутки, этацизин — 100–150 мг/сутки, пропафенон — 300–600 мг/сутки, соталол — 160–240 мг/сутки. 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].

Метод скрининг-тестирования антиаритмических препаратов для определения эффективной противоаритмической терапии экстрасистолии заключался в следующем: 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 количестве экстрасистол в час [3]. Определение ПДИкор. не менее чем 20 экстрасистол исключает наличие ложноположительных данных в оценке этого показателя [3]. Затем рассчитывали скорректированный ДИЭ (ДИЭкорр.) по формуле: $ДИЭкорр. n = [(ИЭn - ИЭисх.) \div ИЭисх.] \div \sqrt{N}$, где ДИЭкорр. n (в относительных единицах) — изменение ИЭ после каждого последовательного приема одного препарата в сравнении с исходными данными, ИЭисх. — значения ИЭ до использования препарата (исходные данные), ИЭn — через полпериода полувыведения после первого, второго, третьего приема препарата, N — коэффициент, соответствующий количеству

последовательных приемов препарата, то есть после первого приема антиаритмического средства этот коэффициент составил «1» [ДИЭкорр.₁] после второго — «2» [ДИЭкорр.₂], после третьего — 3 [ДИЭкорр.₃]. Тестируемый препарат считался эффективным при ДИЭкорр.₃ ≥ 2 относительных единиц [3]. 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 [3]. 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: $TB = (ИП + ИО) / (ИП + ИО + ЛП + ЛО)$, где ТВ — точность выбора потенциально эффективного антиаритмического препарата, определенного на основании выявления ДИЭкорр.₃ ≥ 2 относительных единиц (в%), ИП — истинно положительные, ИО — истинно отрицательные, ЛП — ложно положительные, ЛО — ложно отрицательные результаты, полученные по данным суточного мониторинга ЭКГ, проводимого до и после короткого курса терапии противоаритмическим средством.

Конечной точкой наблюдения являлось продолжительность сохранения положительного антиаритмического эффекта 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, χ^2 , а также стандартных пакетов программ «Statistica», версия 11.0.

Результаты

При включении в исследование количество ЖЭ за сутки наблюдения у наблюдавшихся пациентов составило от 5570 до 36 150 экстрасистол (в среднем $20\,850 \pm 10\,98$ экстрасистол), ФВ ЛЖ — от 53% до 75% (в среднем $64,27 \pm 0,79$ %), что соответствовало пределам колебаний нормальных величин значений этого показателя [4]. У 32 (14,95%) пациентов при включении в исследование было выявлено от 6% до 15%, у остальных — более 15% ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов за сутки наблюдения. У 76 (35,51%) пациентов были зарегистрированы эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. У 106 (49,53%) пациентов была выявлена ЛЖЭ, у остальных — ПЖЭ ($p > 0,05$), у 84 (39,25%) — полиморфная, у остальных — мономорфная ЖЭ ($p > 0,05$).

Результаты тестирования противоаритмических препаратов у обследованных пациентов представлены в таблице. Как видно из представленных данных, чувствительность, специфичность и положительная прогностическая значимость (ППЗ) ДИЭкорр.₃ ≥ 2 относительных единиц при выделении потенциально эффективных препаратов для терапии ЖЭ составили в среднем более 86%,

Таблица

Результаты тестирования противоаритмических препаратов у обследованных пациентов*

Препарат	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЗ, %	ТВ, %
Метопролол, n = 214	90,41 %	94,32 %	89,19 %	92,99 %
Пропранолол, n = 212	91,30 %	97,28 %	91,30 %	96,22 %
Карведиол, n = 214	87,10 %	97,81 %	87,10 %	96,26 %
Аллапинин, n = 214	91,67 %	95,45 %	88,79 %	94,39 %
Морицизин, n = 206	90,57 %	97,39 %	92,31 %	95,63 %
Этазин, n = 212	94,92 %	92,71 %	94,12 %	93,93 %
Пропафенон, n = 214	93,06 %	94,36 %	89,33 %	93,93 %
Соталол, n = 204	86,27 %	96,07 %	88,00 %	93,63 %

Примечание. * — потенциальный положительный эффект тестируемого препарата определялся при ДИЭкорр.₃ ≥ 2 относительных единиц.

а ТВ — 90 %. При анализе изменений ДИЭкорр.1–10 было выявлено, что при истинно положительном результате терапии ЖЭ увеличение этого индекса было после первого и второго приема препаратов было обусловлено за счет преимущественного увеличения ЛО ПДИкор. ЖЭ ($r=0,87$), а после третьего и последующих приемов — вследствие уменьшения числа регистрируемых экстрасистол ($r=-0,85$). Уменьшение количества ЖЭ после короткого курса терапии при истинно положительных и ложно отрицательных результатах тестирования антиаритмических препаратов достоверно не различались и составили 76–99 % (в среднем $88,5 \pm 0,8$ %) и 76–96 % (в среднем $86,2 \pm 1,6$ %) соответственно ($p > 0,05$).

У 108 (50,47 %) пациентов положительный антиаритмический эффект был выявлен к двум, у 82 (38,32 %) — к трем, у остальных — к четырем противоаритмическим препаратам. У 24 (11,21 %) для устранения ЖЭ был использован метопролол, у 22 (10,28 %) — пропранолол, у 12 (5,61 %) — карведиол, у 26 (12,15 %) — аллапинин, у 34 (15,89 %) — морицизин, у 60 (28,04 %) — этацизин, у 75 (35,05 %) — пропafenон, у остальных — соталол.

Положительный клинический эффект использования препаратов II класса высоко коррелировал с ЛО ПДИкор. ≥ 11 м/с полиморфной ЖЭ ($r=0,88$), в то время как применение препаратов I и III классов — с ЛО ПДИкор. ≤ 10 м/с мономорфной ЖЭ ($r=0,84$).

У 43 (20,10 %) пациентов противоаритмический эффект терапии ЖЭ сохранялся в течение менее 1 года (в среднем $0,7 \pm 0,04$ лет), у остальных — от 1 года до 5 лет (в среднем $3,8 \pm 0,08$ лет) ($p < 0,05$). Продолжительность сохранения положительного клинического эффекта лечения ЖЭ в течение 1 года и более высоко коррелировала с истинно положительными результатами скрининг тестирования противоаритмических препаратов ($r=0,94$).

Обсуждение

В настоящее время известно, что, 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 пациентов, субъективно ощущающих экстрасистолию, является предупреждение развития аритмогенной кардиомиопатии и фатальных аритмий [1,2,5,6].

Наблюдалось 214 пациентов без структурных изменений сердца в возрасте от 19 до 45 лет с ЖЭ

III–V классов, согласно классификации В. Rayn [1] с субъективным ощущением аритмии, сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 52 %). У 14,95 % пациентов при включении в исследование было выявлено от 6 до 1 %, у остальных — более 15 % ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов за сутки наблюдения. У 35,51 % пациентов были зарегистрированы эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии.

Кроме того, при выявлении у пациентов без структурных изменений сердца 10–15 % и более ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов при отсутствии эффекта или отказе больного принимать антиаритмические препараты методом выбора терапии ЖЭ является радиочастотная абляция аритмогенного очага [2,7]. Это положение явилось основанием для проведения фармакологической противоаритмической терапии обследованных пациентов.

Известно, что развитие ЖЭ может быть обусловлено различными клеточными механизмами: наличием триггерной активности (ранней или задержанной постдеполяризации), *re-entry* и т. д. [1]. Например, при прогрессирующей гиперполяризации мембран кардиомиоцитов, например, от -50 до -60 mV, отмечается локальное замедление распространения возбуждения с формированием в этой области однонаправленного и/или частотно-зависимого блока распространения возбуждения с явлениями Венкебаха, приводящего к развитию *re-entry* [1].

В настоящем исследовании всем пациентам при отсутствии эффекта применения кардиопротективных средств, при выборе потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ проводилось скрининг-тестирование противоаритмических препаратов на основании изменения ИЭ до и после их применения в среднетерапевтических дозах [3]. ИЭ рассчитывался как отношение ЛО ПДИкор. ЖЭ к числу экстрасистол, используемых для исследования, выраженных в их количестве в час [3]. Учитывая большой разброс количества ЖЭ за сутки наблюдения и, соответственно, значений ИЭ [3], определялся ДИЭкорр.п путем сравнения изменения ИЭ после каждого приема одного препарата с исходными данными, отнесенных к количеству последовательных приемов препарата [3]. У всех пациентов вначале тестировались препараты II класса, затем — средства I или III классов. Амiodарон не использовался, так как у пациентов без структурных изменений сердца основным показанием к его применению является снижение

сократительной функции сердца [1,6]. У всех пациентов каждый препарат применялся, как правило, двукратно до достижения суточной дозы. Тестируемое средство считалось эффективным, если после третьего приема препарата ДИЭкорр.3 \geq 2 относительных единиц [3].

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 ДИЭкорр. 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]. Для устранения желудочковой эктопии, при выявлении потенциального положительного эффекта нескольких антиаритмических препаратов, выбирался препарат с максимальным уменьшением количества ЖЭ в сравнении с исходными данными, полученными, согласно результатам суточного мониторирования ЭКГ.

Результаты настоящего исследования показали, что у 50,47% пациентов положительный антиаритмический эффект был выявлен к двум, у 38,32% — к трем, у остальных — к четырем противоаритмическим препаратам. Чувствительность, специфичность и ППЗ используемого показателя ДИЭкорр.3 \geq 2 относительных единиц при выделении потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ составили в среднем более 80%.

В последние годы одной из актуальных проблем остается выбор метода определения противоаритмической терапии ЖЭ. Обобщая известные данные, можно выделить три основных способа выбора противоаритмической терапии ЖЭ. Первым, наиболее часто встречающимся и малоэффективным остается эмпирический метод, основанный на личном опыте врача и данных литературы о эффективности действия препарата, вторым является тестирование антиаритмических препаратов с помощью острых лекарственных проб, но при его использовании достаточно часто наблюдается несоответствие результатов острого лекарственного теста и отдаленного эффекта терапии [1], третьим — является методика проведения 1–3 суточного или непрерывного мониторирования ЭКГ с подбором

антиаритмической терапии ЖЭ при назначении каждого последующего препарата не ранее, чем через пять периодов полувыведения предыдущего, причем противоаритмические препараты назначаются коротким курсом (на протяжении 3–5 дней) в средне терапевтической дозе [1]. Однако последний способ подбора является весьма дорогостоящим, требует достаточно продолжительного времени наблюдения за пациентом и/или пребывания больного в стационаре, а также проведения многократных 1–3 суточных мониторирований ЭКГ.

Согласно результатам, полученным в настоящем исследовании, было выявлено, что при истинно положительном эффекте терапии ЖЭ после первого и второго приема препаратов увеличение ДИЭкорр. было обусловлено за счет преимущественного увеличения ЛО ПДИкор. ЖЭ ($r=0,87$), а после третьего и последующих приемов — вследствие уменьшения числа регистрируемых экстрасистол ($r=-0,85$). 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 противоаритмического 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 более 90%.

У 11,21% для устранения ЖЭ был использован метопролол, у 10,28% — пропранолол, у 5,61% — карведиол, у 12,15% — аллапинин, у 15,89% — морицизин, у 28,04% — этацизин, у 35,05% — пропафенон, у остальных — соталол.

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 [3]. 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 форми-

рования 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 [1,5].

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

У 20,10% пациентов противоаритмический эффект терапии ЖЭ сохранялся в течение менее 1 года (в среднем $0,7 \pm 0,04$ лет), у остальных пациентов — от 1 года до 5 лет (в среднем $3,8 \pm 0,08$ лет) ($p < 0,05$). Продолжительность сохранения положительного клинического эффекта лечения ЖЭ в течение 1 года и более высоко коррелировала с истинно положительными результатами скрининг тестирования противоаритмических препаратов ($r=0,94$). Следует отметить, что при сохранении антиаритмического эффекта терапии ЖЭ как менее чем в течение 12 месяцев, так и на протяжении 1 года и более уменьшение числа ЖЭ в сравнении с исходными величинами, согласно данным тестирования, полученными по результатам суточного мониторирования ЭКГ, достоверно не различались и в среднем составили 87%. Этот факт, по-видимому, следует учитывать при выборе терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца.

Продолжительность положительного эффекта антиаритмической терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца менее 1 года, вероятно, может быть обусловлена, во-первых, повреждением ионных каналов и/или рецепторов кардиомиоцитов, в частности, в результате развития «оксидативного стресса» [8,9], во-вторых, преждевременные желудочковые комплексы, вероятно, 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, как минимум, 10% и более экстрасистол от общего количества желу-

дочковых 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, 7].

Заключение

С помощью предлагаемого способа скрининг-тестирования противоаритмических средств у одного больного за достаточно короткий промежуток времени (до 5–7 дней) можно определить несколько потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ. При использовании этого метода у 50,47% пациентов без структурных изменений сердца положительный антиаритмический эффект был выявлен к двум, у 38,32% — к трем, у остальных — к четырем противоаритмическим средствам. ТВ выделения потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца составила в среднем более 90%. Этот факт важен, так как при снижении антиаритмического эффекта препарата, выбранного по результатам скрининг-тестирования для длительной терапии ЖЭ, а также в случае развития осложнений, в резерве у врача имеется ряд потенциально эффективных средств, позволяющих его заменить, а при необходимости — в короткие сроки провести повторное тестирование.

Выводы

1. При использовании метода скрининг-тестирования противоаритмических препаратов положительная прогностическая значимость и ТВ потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца составили в среднем более 80% и 90% соответственно.

2. У 79,90% пациентов положительный противоаритмический эффект терапии ЖЭ сохранялся более 1 года (в среднем $3,8 \pm 0,08$ лет). Длительность сохранения положительного клинического эффекта в течение 1 года и более высоко коррелировала с истинно положительными результатами скрининг тестирования противоаритмических препаратов ($r=0,94$).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O. et al., Elsevier Science; 2018. 5174 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: 10.1016/j.jacc.2017.10.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.053).
3. Olesin A.I., Konstantinova I.V., Litvinenko V.A., Zueva J.S. The method of choosing the effective antiarrhythmic drug for patients with extrasystole. Patent RU № 2707 261, publ. 25.11.2019, Bul. № 33.—33 p. Russian [Олесин А.И., Константинова И.В., Литвиненко В.А., Зуева Ю.С. Способ выбора эффективного антиаритмического препарата для больных с экстрасистолией. Патент РФ № 2707 261, опублик. 25.11.2019, Бюл. № 33.—33 с.]. http://www.findpatent.ru/patent/270/2707_261.html.
4. Lang R. M., Badano L. P., 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): P.1–39. [https:// doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003).
5. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, Vol. 1. 4th ed. A. J. Camm, T. F. Lüscher, P. W. Serruys, G. Maurer, Oxford University Press; 2019. — 3408 p. ISBN: 0198784902
6. Panizo J.G., Barra S., Mellor G. et al. Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.*, 2018; 7(2): 128–134. [https://doi: 10.15420/aer.2018.23.2](https://doi.org/10.15420/aer.2018.23.2)
7. Cronin E.M., Bogun F.M., Maury P. et.al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *J. Arrhythm.*, 2019; 35(3): 323–484. doi: 10.1002/joa3.12185
8. 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: 10.1016/j.hrthm.2014.07.022](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.07.022)
9. Sovari A.A. Cellular and molecular mechanisms of arrhythmia by oxidative stress. *Cardiol. Res. Pract.*, 2016; 2016: 9656 078. [http://doi: 10.1155/2016/9656078](http://doi.org/10.1155/2016/9656078)