

Оценка продолжительности положительного эффекта медикаментозной 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-западный Государственный медицинский университет 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*, д-р мед. наук, проф. 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, канд. мед. 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, канд. медицинских наук, врач-кардиолог Федеральное Государственное Казённое Учреждение «442 Окружной военный клинический госпиталь» МО РФ», Санкт-Петербург, Россия.

Цель исследования — возможность определения продолжительности положительного антиаритмического эффекта терапии желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) на основании анализа характера желудочковой эктопии у пациентов без структурных изменений сердца.

Материалы и методы. Наблюдалось 214 пациента в возрасте от 19 до 45 лет без структурных изменений сердца с ЖЭ IV—V классов по классификации В. Раун (1984). Выбор противоаритмической терапии ЖЭ проводился путем тестирования антиаритмических препаратов, причем их эффективность оценивалась по данным суточного мониторирования электрокардиограммы. Противоаритмические препараты принимались 5–7 дней, критерием положительного эффекта явилось уменьшение числа экстрасистол на 75% и более в сравнении с исходными данными, а также устранение парных, групповых экстрасистол. Всем больным при проведении тестирования до и после каждого приема препарата рассчитывали индекс экстрасистолии (ИЭ) и скорректированный индекс экстрасистолии (Δ ИЭкорр.) соответственно. Продолжительность наблюдения составила от 1 года до 5 лет. Конечной точкой наблюдения являлось продолжительность сохранения положительного антиаритмического эффекта терапии ЖЭ используемых противоаритмических средств.

Результаты. У 20,10% пациентов положительный противоаритмический эффект сохранялся в среднем $0,7\pm 0,04$ лет, у остальных — $3,8\pm 0,08$ лет. У пациентов с продолжительностью положительного эффекта до 1 года достоверно чаще применялся метопролол, пропранолол, соталол, в то время как препараты I класса не использовались. У пациентов без структурных изменений сердца чувствительность, специфичность и положительная прогностическая значимость для определения продолжительности сохранения эффективности антиаритмической терапии ЖЭ на протяжении 1 года и более при наклоне линейной регрессии $\geq 0,12$ ед./ Δ ИЭкорр.₁₋₁₀ в среднем составила 97,03%, 87,50% и 96,08% соответственно.

Заключение. У пациентов без структурных изменений сердца продолжительность положительного эффекта антиаритмической терапии ЖЭ определяется на протяжении 1 года и более при выявлении наклона линейной регрессии ≥ 12 ед./ Δ ИЭкорр.₁₋₁₀.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, продолжительность положительного эффекта терапии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 23.12.2020

Принята: 25.03.2021

Pharmacologic management of premature ventricular contractions in the absence of structural heart disease: estimation of positive effect duration

Olesin A.I.¹, Konstantinova I.V.¹, Zueva Yu. S.², Koziy A.V.³

¹ Department of Internal Medicine, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

² St. Elizabeth's City Hospital, St. Petersburg, Russia

³ Military Hospital № 442, St. Petersburg, Russia

Authors

Alexander I. Olesin, M.D, PhD, professor, Department of Internal Medicine, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia.

Irina V. Konstantinova, M.D, PhD, Department of Internal Medicine, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia.

Yulia S. Zueva, M.D, Department of Cardiology, St. Elizabeth City Hospital, St. Petersburg, Russia.

Anastasia V. Koziy, M.D, PhD, Military Hospital № 442, St. Petersburg, Russia.

Abstract

Objective. To evaluate the positive effect duration of pharmacologic management of premature ventricular contractions (PVC) according to ventricular ectopy analysis in the absence of structural heart disease.

Materials and methods. The current study included 214 patients aged 19–45 years without structural heart disease and with class IV–V PVC (Rayn B. classification [1984]). After 24-hour Holter monitoring, potentially effective antiarrhythmic agents for terminating PVC were selected. Antiarrhythmic drugs were taken for 5–7 days and a decrease in the number of extrasystoles by 75% or more compared with baseline as well as the elimination of paired, group extrasystoles signified a positive effect. The extrasystole index (IE) and the corrected extrasystole index (IEcorr.) were calculated for all the patients before and after each administration of the drug, respectively. The follow-up duration ranged from 1 to 5 years. The endpoint was the duration of positive antiarrhythmic effect of the drugs used.

Results. In 20.10% of patients the positive antiarrhythmic effect persisted for 0.7 ± 0.04 years, in 80.90% — for 3.8 ± 0.08 years. In patients, in whom the positive effect lasted for up to 1 year, metoprolol, propranolol, sotalol were used more frequently, while class I drugs were not used at all. In patients without structural heart disease, the sensitivity, specificity, and positive prognostic value for antiarrhythmic therapy effects persistence for at least 1 year were 97.03%, 87.50% and 96.08%, respectively for a linear regression slope of ≥ 12 units/IEcorr.

Conclusion. In patients without structural heart disease with a linear regression slope of ≥ 12 units/IEcorr.₁₋₁₀ the positive effect of antiarrhythmic therapy persists for 1 year or more.

Keywords: PVC, duration of the positive effect of therapy.

Conflict of interest: None declared

Список сокращений

ЖЭ — желудочковая экстрасистолия
 ИЭ — индекс экстрасистолии
 ДИЭкорр. — корригированный индекс экстрасистолии
 ЛЖЭ и ПЖЭ — лево- и правожелудочковая экстрасистолия

КЖЭ — количество желудочковых экстрасистол
 ЛО — линейное отклонение
 ПДИкорр. — корригированный предэктопический интервал
 ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
 ЭКГ — электрокардиограмма

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 противоритмических 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]. Продолжительность положительного клинического эффекта терапии ЖЭ, как правило, оценивается при наблюдении в динамике, используя неоднократные 1–3 суточные мониторирования ЭКГ не реже 1 раза в 2–3 месяца. В последнее время предложено использовать индекс экстрасистолии (ИЭ) для оценки риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, причем при уменьшении этого индекса отмечается высокий риск, а при увеличении — снижение риска развития этих аритмий и/или положительный эффект противоритмической терапии [3]. Однако использование этого индекса для определения продолжительности сохранения положительного клинического эффекта противоритмической терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца в доступной литературе обнаружено не было.

Цель исследования — возможность определения продолжительности положительного антиаритмического эффекта терапии ЖЭ на основании анализа от характера желудочковой эктопии у пациентов без структурных изменений сердца.

Материал и методы

Наблюдалось 214 больных в возрасте от 19 до 45 лет (в среднем $33,5 \pm 0,95$ лет). Критерии включения: отсутствие структурных изменений сердца, наличие синусового ритма, выявление ЖЭ IV–V классов по классификации В. Rayn (1984) [1], субъективного ощущения аритмии, хронической сердечной не-

достаточности (ХСН) I–II класса по NYHA, информированного согласия пациента 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 (в первую очередь, диуретиков, оральных контрацептивов, злоупотребления алкоголем и т.д.), самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию ЖЭ, а также другие критерии исключения, в том числе, включающие использование различных стресс-тестов, инвазивной и неинвазивной коронароангиографии, контрастной магнитно-резонансной томографии сердца, описаны ранее [1].

Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили 1–3 сут. 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) были описаны ранее [3, 4, 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. [4]. При отсутствии эффекта всем больным выбор дифференцированной антиаритмической терапии ЖЭ проводился на основании тестирования противоритмических 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 [1,2]. Вначале использова-

лись препараты II класса, а при их неэффективности — средства I или III классов, причем в последнюю очередь применялся амиодарон. При выборе противоаритмической терапии использовался метопролол — 50–100 мг/сут., пропранолол в дозе 80–160 мг/сут., карведиол — 25–50 мг/сут., аллапинин — 50–75 мг/сут., морицизин — 50–100 мг/сут., этацин — 100–150 мг/сут., соталол — 160–240 мг/сут., пропафенон — 300–600 мг/сут., амиодарон — 600–800 мг/сут. При отсутствии эффекта антиаритмических препаратов, используемых в качестве монотерапии, использовалось комбинированное применение препаратов этих классов. 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 [1,2]. 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 [1,2]. 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].

Всем больным после приема каждого препарата, через полпериода его полувыведения, рассчитывался ИЭ по формуле: $ИЭ = A \div B$, где ИЭ — индекс экстрасистолии, 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 [3,4]. Затем рассчитывали скорректированный ДИЭ (ДИЭкорр.) по формуле:

$$ДИЭкорр.n = [(ИЭn - ИЭисх.) \div ИЭисх.] \div \sqrt{N},$$

где ДИЭкорр.n (в ед.) — изменение ИЭ после каждого последовательного приема одного препарата в сравнении с исходными данными, ИЭисх. — значения ИЭ до использования препарата (исходные данные), ИЭn — значения ИЭ через полпериода

полувыведения после первого, второго, третьего и т.д. приема препарата на протяжении короткого курса его применения, N — коэффициент, соответствующий количеству последовательных приемов препарата, то есть после первого приема антиаритмического средства этот коэффициент составил «1», после второго — «2», после третьего — «3» и т.д. на протяжении короткого курса проведения терапии антиаритмическим средством [3]. Следует отметить, что в случае использования амиодарона, этот коэффициент соответствовал дням приема препарата, то есть 1–3 и т.д. дню его приема [3]. Учитывая вариабельность регистрации ЖЭ в течение суток [1,2], у всех пациентов определение ИЭ и расчет ДИЭкорр. при тестировании антиаритмических средств проводилось по данным 1–3 суточного мониторирования ЭКГ.

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, регистрация 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

Все больные по продолжительности сохранения положительного эффекта были распределены на две группы. У 43 (20,10%) пациентов положительный противоаритмический эффект сохранялся в течение 1 года (в среднем $0,7 \pm 0,04$ лет) (I группа), у остальных пациентов — на протяжении 1 года и более (в среднем $3,8 \pm 0,08$ лет) (II группа) ($p < 0,05$). Разделение пациентов по длительности положительного эффекта обусловлено тем, что у пациентов без структурных изменений сердца со сниженной ФВЛЖ восстановление сократительной функции левого желудочка после определения эффективной терапии ЖЭ, как правило, наблюдается в течение 1 года [1,2,6]. Достоверного различия по полу, а также возрасту, состоянию гемодинамики, индексу массы тела, количеству желудочковых экстрасистол за сутки наблюдения при включении в исследование у пациентов I и II группы выявлено

Таблица 1

Состояние гемодинамики, некоторые клинические показатели у больных I и II группы при включении в исследование ($M \pm m$, в скобках — 95 % доверительного интервала средних величин)

Показатели	Группы больных	I группа n= 24	II группа n= 98
Возраст, годы		30,1± 1,3 (22–43)	28,9± 1,1 (20–41)
Индекс массы тела, кг/м ²		22,3± 0,4 (20–24)	21,9± 0,1 (19–25)
ФВЛЖ, %		53,86± 1,18 (46–59)	54,12± 0,78 (45–61)
Е/А, ед		1,19± 0,01 (1,12–1,15)	1,21± 0,01 (1,17–1,24)
Индекс конечно-диастолического объема левого предсердия, мл/м ²		24,56± 0,72 (17–31)	23,24± 0,64 (18–29)
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²		86,7± 1,6 (74–99)	85,3± 1,7 (72–101)
КЖЭ за сутки наблюдения		18900± 2450 (5870–30730)	19890± 1970 (5980–32900)

Примечание. Е/А — соотношение максимальной скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка, * — достоверное различие показателей в сравнении с I группой (при $p < 0,05$).

не было (табл. 1). У 5 (20,83 %) и 22 (22,45 %) больных I и II группы было выявлено от 6 % до 15 %, у остальных — более 15 % ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов за сутки наблюдения соответственно ($p > 0,05$). У 6 (25,00 %) и 29 (29,59 %) больных I и II группы были зарегистрированы эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии ($p > 0,05$). У 11 (45,83 %) и 51 (52,04 %) больных I и II группы была выявлена ЛЖЭ, у остальных — ПЖЭ ($p > 0,05$), у 2 (8,33 %) и 48 (48,98 %) — полиморфная, у остальных — мономорфная ЖЭ ($p < 0,05$).

Характеристика противоаритмической терапии у пациентов I и II группы представлена в таблице 2. Как видно из таблицы, у пациентов II группы в сравнении с I достоверно реже применялись метопролол, пропранолол, карведиол.

Изменение ДИЭкорр.₁₋₁₀ у пациентов I и II группы представлено на рис. 1. Как видно из представленных данных, у пациентов II группы в сравнении

Таблица 2
Характер противоаритмической терапии у больных I и II группы

Препараты	Группы больных, n= 214	
	I группа (n= 43)	II группа (n= 171)
Метопролол	12 (27,91 %)	9 (5,26 %)*
Пропранолол	11 (25,58 %)	8 (4,67 %)*
Карведиол	12 (27,91 %)	11 (6,43 %)*
Аллапинин	—	19 (11,11 %)
Этацизин	—	35 (20,47 %)
Морицизин	—	20 (11,70 %)
Пропафенон	—	48 (28,07 %)
Соталол	6 (13,95 %)	16 (9,36 %)
Амиодарон	2 (4,65 %)	5 (2,92 %)

Примечание. * — достоверное различие показателей в сравнении с I группой (при $p < 0,05$), прочерк — показатели не регистрировались.

с I, начиная со второго и последующих приемов противоаритмических средств, наблюдалось достоверное увеличение значений ДИЭкорр. При анализе изменений ДИЭкорр.₁₋₁₀ было выявлено,

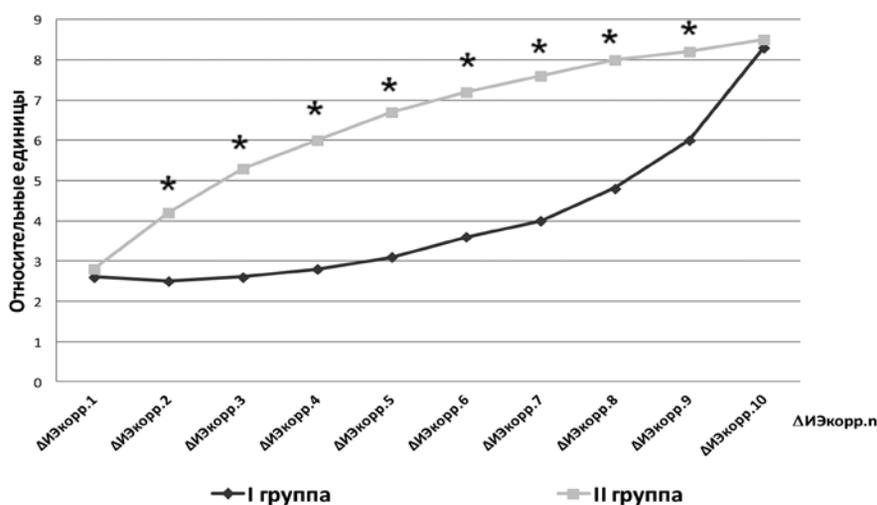


Рис. 1. Изменение ДИЭкорр. (усредненные данные) у пациентов I и II группы

Примечание. ДИЭкорр._n — значения ИЭ через полпериода полувыведения после первого (ДИЭкорр.₁), второго — (ДИЭкорр.₂), третьего — (ДИЭкорр.₃) и т.д. последовательного приема препарата при его применении коротком курсом; * — достоверность различия показателей в сравнении с I группой (при $p < 0,05$).

что у пациентов II группы 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 ($r=-0,84$). У пациентов I и II группы наклон линейной регрессии ДИЭкорр. составил $0,03-0,13$ ед./ Δ ИЭкорр.₁₋₁₀ (в среднем $0,08\pm 0,01$ ед./ Δ ИЭкорр.₁₋₁₀) и $0,12-0,92$ ед./ Δ ИЭкорр.₁₋₁₀ (в среднем $0,52\pm 0,03$ ед./ Δ ИЭкорр.₁₋₁₀) ($p<0,05$). Чувствительность, специфичность и положительная прогностическая значимость для определения продолжительности сохранения эффективности антиаритмической терапии ЖЭ на протяжении 1 года и более при наклоне линейной регрессии $\geq 0,12$ ед./ Δ ИЭкорр.₁₋₁₀ в среднем составила 97,03%, 87,50% и 96,08% соответственно. У пациентов I и II группы уменьшение количество ЖЭ в сравнении с исходными данными составило от 76% до 92% (в среднем $85\pm 2\%$) и от 77% до 96% (в среднем $86\pm 1\%$) ($p>0,05$).

У пациентов I и II группы через год от начала терапии ФВЛЖ увеличилась с $53,86\pm 1,18\%$ до $55,12\pm 1,09\%$ ($p>0,05$) и с $54,12\pm 0,78\%$ до $65,56\pm 1,07\%$ ($p<0,05$) соответственно.

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

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, 4, 5, 6]. Несмотря на благоприятный прогноз течения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца, согласно классификации В. Bigger (1984) [1], основанием для проведения противоаритмической терапии ЖЭ у этих пациентов является субъективное ощущение экстрасистолии, ухудшающее качество жизни, а также для предупреждения развития аритмогенной кардиомиопатии и фатальных аритмий [1, 2, 6].

Наблюдалось 214 пациентов отсутствие структурных изменений сердца в возрасте от 20 до 43 лет (в среднем — $31,6\pm 0,9$ лет). Критериями включения являлись: наличие синусового ритма, выявление

ЖЭ IV—V классов по классификации В. Rayn (1984) [1], субъективного ощущения аритмии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) I—II класса по NYHA, информированного согласия пациента 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 22,13% обследованных пациентов выявлено от 6% до 15%, у остальных — более 15% ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов за сутки наблюдения, а у 28,69% — 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 методом выбора терапии желудочковой эктопии является радиочастотная абляция аритмогенного очага, а также в тех случаях, когда отсутствует эффект медикаментозной противоаритмической терапии или при отказе больного принимать антиаритмические препараты [1, 2]. Вышеуказанное положение явилось основанием для проведения фармакологической противоаритмической терапии у пациентов, включенных в исследование.

В этом исследовании всем пациентам для выбора противоаритмической терапии ЖЭ использовалось тестирование антиаритмических препаратов [1]. При тестировании в первую очередь использовались препараты II класса, а при их неэффективности — средства I или III классов, 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, 2]. 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 20,10% пациентов противоаритмический эффект терапии ЖЭ сохранялся менее 1 года (в сред-

нем $0,7 \pm 0,04$ лет), у остальных пациентов — от 1 года до 5 лет (в среднем $3,8 \pm 0,08$ лет) ($p < 0,05$). У пациентов с продолжительностью положительного эффекта до 1 года достоверно чаще применялись метопролол, пропранолол, карведиол, в то время как использование средств I класса не наблюдалось.

Ранее проведенные исследования показали, что у пациентов без структурных изменений сердца после выбора наиболее эффективной терапии ЖЭ у пациентов с длительностью положительного клинического эффекта на протяжении до и более 1 года уменьшение количества вентрикулярных эктопий в сравнении с исходными данными достоверно не различалось и в среднем составило 86% [7]. После выбора эффективной антиаритмической терапии ЖЭ восстановление сократительной функции левого желудочка у этой категории пациентов, как правило, наблюдается в течение 1 или более года [1, 2, 4, 5, 6].

Сходные данные были получены в настоящем исследовании.

Всем больным до и после применения каждого препарата рассчитывался ИЭ, как отношение ЛО ПДИкор. ЖЭ к числу экстрасистол, используемых для исследования, выраженных в их количестве в час [3, 4].

ИЭ был предложен для оценки риска развития жизнеугрожающих 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 [4, 5]. Учитывая большой разброс количества ЖЭ за сутки наблюдения и, соответственно, значений ИЭ [1–3], определялся Δ ИЭкорр.п путем сравнения изменения ИЭ после каждого приема одного препарата с исходными данными, соотнесенные к количеству последовательных приемов препарата [3].

У всех обследованных пациентов, начиная со второго и последующих приемов противоаритмических средств, наблюдалось достоверное увеличение значений Δ ИЭкорр., причем в достоверно большей степени при сохранении положительного эффекта противоаритмической терапии ЖЭ в течение 1 года и более. Чувствительность, специфичность и положительная прогностическая значимость для наклона линейной регрессии $\geq 0,12$ ед./ Δ ИЭкорр.₋₁₋₁₀ в отношении сохранения положительного эффекта антиаритмической терапии ЖЭ на

протяжении 1 года и более в среднем составили 97,03%, 87,50%, 96,08% соответственно.

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 [5]. 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, 2].

Полученные ранее данные косвенно подтверждаются результатами настоящего исследования: при положительном эффекте терапии увеличение Δ ИЭкорр. 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 ЖЭ ($r = -0,84$). Следует отметить, что 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, III класса и комбинация II класса с I — ≤ 10 м/с ($r = 0,84$). Этот факт, вероятно, следует учитывать у пациентов без структурных изменений сердца при выборе дифференцированной антиаритмической терапии ЖЭ.

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, пониженной чувствительностью миокарда к антиаритмическим препаратам, в частности, обладающих бета-адреноблокирующим действием, в том числе в результате развития «оксидативного стресса» [8, 9], в тре-

тых, преждевременные желудочковые комплексы, вероятно, являются дебютом развития латентного течения миокардита, кардиомиопатии, аритмогенной дисплазии правого желудочка и т.д., причем при развитии этих заболеваний фармакотерапия аритмий, как правило, малоэффективна или ее положительный результат непродолжительный [1,2]. 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 выявляются 15% и более экстрасистол от общего количества желудочковых комплексов, а также предикторы формирования аритмогенной кардиомиопатии и жизнеугрожающих желудочковых аритмий [1, 2, 10].

Заключение

Всем пациентам без структурных изменений сердца при выборе антиаритмической терапии ЖЭ показано определять до и после каждого приема препарата ИЭ и рассчитывать ДИЭкорр. соответственно. У этой категории пациентов положительная прогностическая значимость сохранения положительного антиаритмического эффекта лечения ЖЭ на протяжении 1 года и более при выявлении наклона линейной регрессии $\geq 0,12$ ед./ДИЭкорр.₁₋₁₀ составила в среднем 96,08%. Однократная оценка ИЭ и ДИЭкорр. у пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца, особенно после первого приема препарата, не определяет продолжительность положительного клинического эффекта лечения желудочковой эктопии. У пациентов без структур-

ных изменений сердца уменьшение числа желудочковых эктопий в сравнении с исходными данными, выявленное на основании проведения тестирования противоаритмическими препаратами, не определяет продолжительность положительного эффекта терапии ЖЭ.

Выводы

1. Всем пациентам без структурных изменений сердца при выборе антиаритмической терапии ЖЭ путем проведения тестирования противоаритмическими препаратами показано определять до и после каждого приема препарата ИЭ и ДИЭкорр. соответственно.

2. Однократная оценка ИЭ и ДИЭкорр. у пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца, особенно после первого приема препарата, не определяет продолжительность положительного клинического эффекта лечения желудочковой эктопии.

3. У пациентов без структурных изменений сердца при выявлении наклона линейной регрессии $\geq 0,12$ ед./ДИЭкорр.₁₋₁₀ положительная прогностическая значимость сохранения положительного антиаритмического эффекта лечения ЖЭ на протяжении 1 года и более составила в среднем 96,08%.

4. У пациентов без структурных изменений сердца уменьшение числа желудочковых эктопий в сравнении с исходными данными, выявленное на основании проведения тестирования противоаритмическими препаратами, не определяет продолжительность положительного эффекта терапии ЖЭ.

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., Philadelphia, W.B. 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., Konstantinova I.V., Litvinenko V.A., Zueva J.S. The method of choosing the 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 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>.
4. Latchamsetty R., Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(5): 537-550. doi: 10.1016/j.jacep.2019.03.013
5. Yamada S., Chung F.P., Lin Y.J. et al. Electrocardiographic characteristics for predicting idiopathic right ventricular outflow tract premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol.*, 2018; 53(2):175-185. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0384-5>

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. Olesin A.I., Konstantinova I.V., Zueva Yu.S., Kozyi A.V. Individualization of pharmacological therapy of ventricular extrasystoles by analysis premature ventricular complexes in patient without structural changes of heart. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2020; 8 (25): 38–47. Russian (Олесин А.И., Константинова И.В., Зуева Ю.С., Козий А.В. Индивидуализация фармакологической терапии желудочковой экстрасистолии путем анализа вентрикулярных комплексов у пациентов без структурных изменений сердца. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2020; 8 (25): 38–47). [https:// DOI: 10.15829/2311-1623-7-25](https://doi.org/10.15829/2311-1623-7-25)
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: 9656078. [http://doi: 10.1155/2016/9656078](http://doi.org/10.1155/2016/9656078)
10. Cronin E.M., Bogun F.M., Maury P. et.al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *J. Arrhythm.*, 2019; 35 (3): 323–484. [doi: 10.1002/joa3.12185](https://doi.org/10.1002/joa3.12185)