

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ ИМ. Г.Ф.ЛАНГА



ФГУ «ФЦ СЕРДЦА, КРОВИ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ИМ. В.А.АЛМАЗОВА РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ»
ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ

ISSN 1561-8641

75
2014



ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА
СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ,
АРИТМОЛОГИИ И КАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

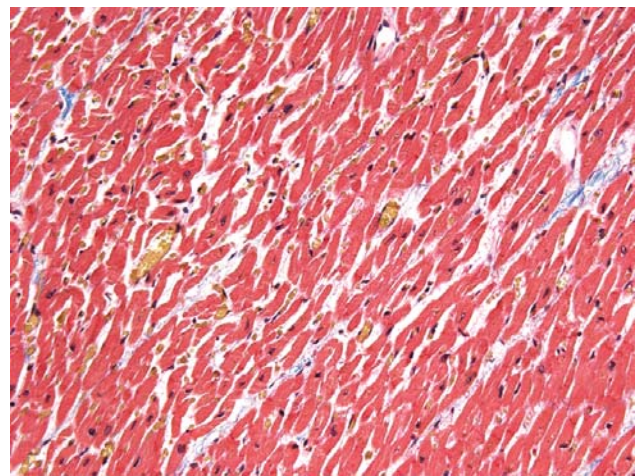


Рисунок к статье Л.Б.Митрофановой

www.vestar.ru forum.vestar.ru

ВЕСТАРНИК

АРИТМОЛОГИИ

Включен в Перечень изданий,
рекомендованных экспертным
советом Высшей аттестационной комиссии
Подписной индекс каталога Роспечати: 36799

ИННОВАЦИИ В ХИРУРГИИ АРИТМИЙ



ST. JUDE MEDICAL™



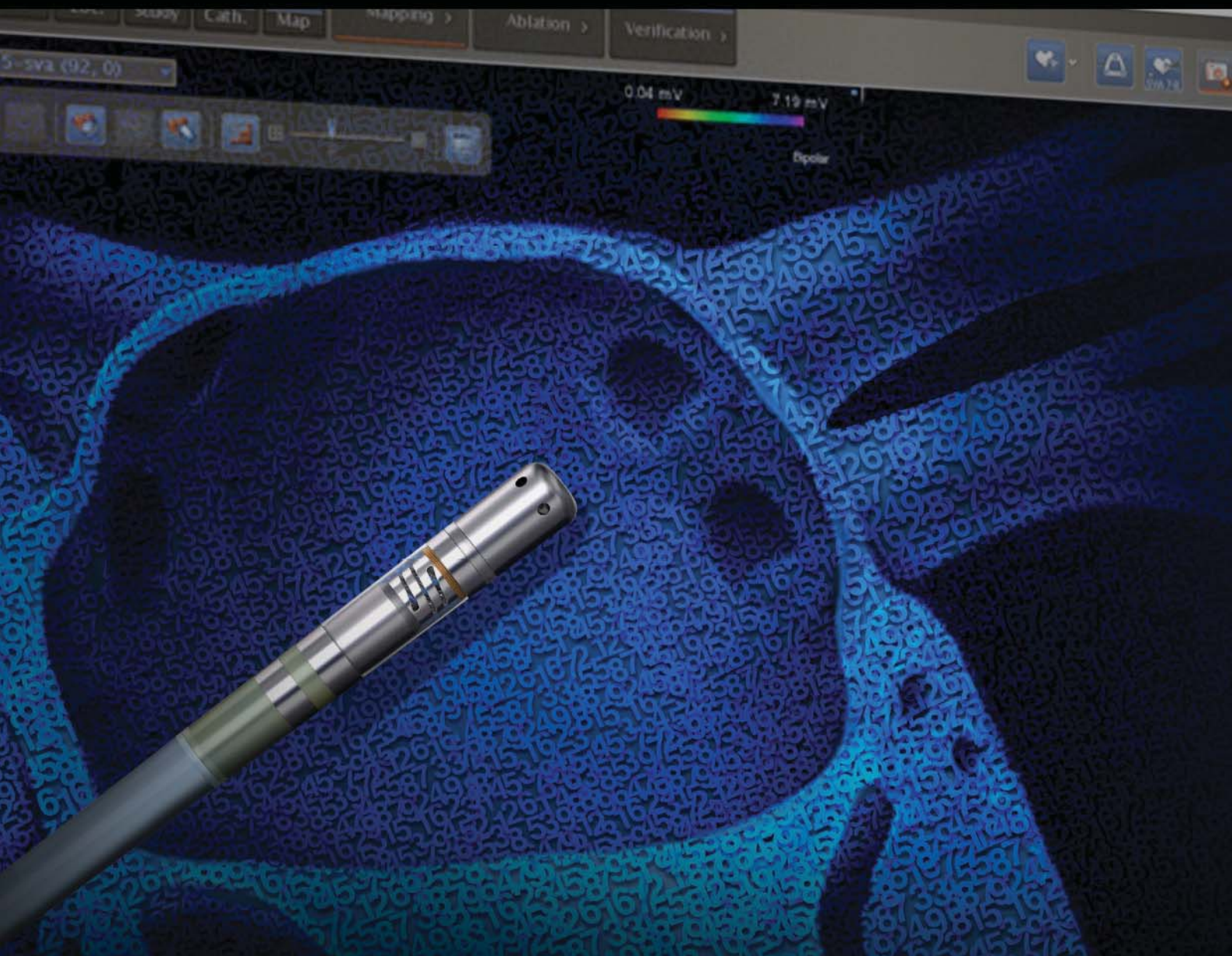
- Имплантируемые электрокардиостимуляторы
- Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы
- Устройства для ресинхронизирующей терапии
- Электрофизиологические катетеры
- Электрофизиологические и навигационные системы

 **мпланта**

ЗАО «ИМПЛАНТА»
119002, Москва, Карманецкий пер., д.9
«Арбат Бизнес Центр» офис 701
Тел.: (495) 234 91 19; Факс: (495) 232 26 55
www.implanta.ru

THERMOCOOL® SMART TOUCH™

КАТЕТЕР, ИЗМЕРЯЮЩИЙ СИЛУ ДАВЛЕНИЯ НА МИОКАРД



Применяется при проведении сложных сердечных абляций

Новое измерение успеха

Представляем катетер, измеряющий силу давления на миокард
Полная интеграция с системой Carto 3, версии 2

ООО "Джонсон & Джонсон"
121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3, этаж 2
тел.: +7 495 580 7777, факс: +7 495 580 7878
Регистрационное удостоверение номер: ФСЗ 2012/12684.
Срок действия не ограничен

 Biosense Webster
a Johnson & Johnson company

20 лет лидерства в снижении количества шоков



Шок для спасения жизни.
Устройства наносят шок **ТОЛЬКО**
при жизнеугрожающих аритмиях

Семейство Protecta:
Новая эра
в ИКД терапии

Protecta с новой технологией
SmartShock™

2010*

*В России с 2012 года

Меньше шоков. Больше жизни.



Для пациентов с имплантированными устройствами Medtronic

Дистанционная связь с устройством
для лучшей заботы и контроля

CareLink®. На связи с сердцем.



ООО "Медтроник",
123317, Москва, Пресненская наб., д. 10
Тел.: +7(495)580-73-77, факс: +7(495)580-73-78
www.medtronic.ru

Инновации ради жизни

CareLink®. На связи с сердцем.

Сеть Medtronic CareLink®

Помогает улучшить качество медицинской помощи¹

Сеть CareLink - лидирующая система удаленного мониторинга.²

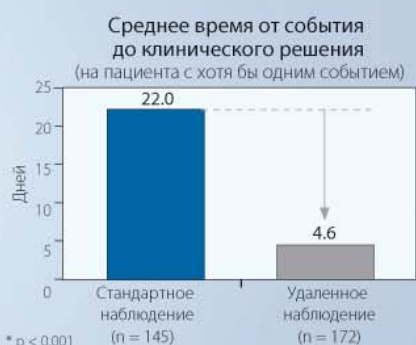
Только Medtronic:

- Обслуживает около 600 000 пациентов - больше, чем любой другой производитель имплантируемых устройств.
- Предоставляет сервис более 4 500 клиник по всему миру.
- Поддерживает 55 моделей кардиостимуляторов и 99% ICD и CRT-D устройств Медтроник
- Предлагает самую гибкую систему предупреждений среди производителей.

Исследование CONNECT продемонстрировало, что удаленный мониторинг имплантированных устройств делает возможным более ранние вмешательства для профилактики развития заболевания, снижая затраты системы здравоохранения.

Результаты исследования CONNECT¹, проведенного в 136 клиниках США (обратитесь к материалам исследования для получения полной информации).

Уменьшает время от клинически значимого события до принятия решения на **79%***



Снижает среднюю длительность госпитализации на **18%** (0,7 дня)** и сокращает стоимость лечения на 1 793 USD в расчете на одну госпитализацию[†]



Монитор CareLink® и сеть Medtronic CareLink предназначены для передачи данных пациента с имплантированного устройства. Эти продукты не являются заменой надлежащего медицинского наблюдения в неотложных случаях.

¹ Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH, and CONNECT Investigators. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) Trial: The Value of Wireless Remote Monitoring With Automatic Clinician Alerts. *J Am Coll Cardiol*. March 8, 2011.

² CareLink Metrics Database (February 2011).

Первый таблетированный прямой ингибитор Ха фактора



Ксарелто®

РИВАРОКСАБАН

Простая и удобная профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Эффективная защита от инсульта и системной эмболии¹
- Подходит для пациентов с сердечно-сосудистым риском¹
- Защита с первого дня лечения



УДОБСТВО

- 1 таблетка 1 раз в сутки
- Не требует подбора дозы
- Не требует мониторинга свертывания крови, ограничений в диете

Более подробная информация на сайтах: www.xarelto.com и www.thrombosisadviser.com

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин) отсутствуют, поэтому применение ривароксабана не рекомендуется у данной категории пациентов. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или интратимозовом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30-15 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина между 30 и 15 мл/мин, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром); – Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, тахикардия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), желудочно-кишечное кровотечение (включая кровоточивость десен и ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, диарея, периферические отеки, повышение активности трансаминаз, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, головокружение, головная боль, кратковременный обмороч, кровотечения из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзима, гипотензия, гематома. **Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 23.04.2013. **Производитель:** Байер Шеринг Фарма AG, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. *150 Лет Наука Для Лучшей Жизни. **15 мг для пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина 49–30 ммоль/л). 1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365 (10):883-891.

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202
www.bayerhealthcare.ru



150 Years
Science For A Better Life®

И после 50 лет
можно быть
несерьезным.
Но только не
с сердцем.



Специальный сердечный Аспирин® от «БАЙЕР»:

- Календарная упаковка для удобства постоянного применения
- Оптимальная кардиодоза 100 мг для ежедневной профилактики тромбоза¹
- Специальная кишечнорастворимая оболочка для наилучшей переносимости со стороны ЖКТ^{1, 2}

В УДОБНОЙ
КАЛЕНДАРНОЙ
УПАКОВКЕ



Краткая инструкция по применению Аспирина® Кардио

Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. 1 таблетка Аспирина® Кардио содержит 100 мг или 300 мг ацетилсалициловой кислоты. Показания к применению: первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия, профилактика инсульта (в том числе у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения), профилактика преходящего нарушения мозгового кровообращения, профилактика тромбозов после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артериальное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных артерий, ангиопластика сонных артерий), профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозов нижней конечности и ее ветвей (например, при длительной иммобилизации в результате большого хирургического вмешательства). Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, другим салицилатам, вспомогательным веществам в составе препарата и другим НПВП, бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП, сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения; желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический диатез, одновременное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более, беременность (I и III триместр) и период лактации, детский возраст (до 18 лет), почечная недостаточность (креатинин < 30 мг/мл), печеночная недостаточность (класс В и

выше по Чайлд-Пью), хроническая сердечная недостаточность III-IV класса по классификации NYHA. Применять с осторожностью: при подагре, гипертонии, язвенных поражениях ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечениях в анамнезе, при нарушениях функции печени (ниже класса В по классификации Чайлд-Пью) или почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин), бронхиальной астме, хронических заболеваниях органов дыхания, сенной лихорадке, полипозе носа, аллергических реакциях на другие препараты, в том числе класса НПВП, во II триместре беременности; при предполагаемом хирургическом вмешательстве, при одновременном применении с метотрексатом в дозе менее 15 мг в неделю, антикоагулянтными, тромболитическими или антитромбоцитарными средствами, НПВП и проводными салициловой кислоты в больших дозах, дигоксином, гипотензивными средствами для приема внутрь и инсулином, вальпроевой кислотой, алкоголем, с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, ибупрофеном. Побочные действия: тошнота, изжога, рвота, боли в животе, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе перфорированные; желудочно-кишечные кровотечения, повышенная кровоточивость, анемия, бронхоспазм, кожные аллергические реакции (крапивница), отек Квинке, анафилактические реакции, головокружение, шум в ушах. Регистрационный номер: № П-015400/01. Актуальная версия инструкции от 20.07.2012 г. Отпускается без рецепта врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Ссылки: 1. Булахова Е.Ю., Коренькова О.Ю. и др. Сравнительная оценка переносимости и безопасности препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия, том 15, № 4/2009. 2. H.G. Damman, F. Burkhardt & H. Wolf. Enteric coating of aspirin significantly decreased gastroduodenal mucosal lesions. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1109-1114.

ЗАО «БАЙЕР». 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 231 1200, факс: 8 (495) 231 1202. www.bayerhealthcare.ru

* 150 Лет Науки Для Лучшей Жизни.



150 Years
Science For A Better Life®

Технология ProMRI®

Возможность полного МРТ-сканирования



NEW



100%
ОБЛАСТЬ
СКАНИРОВАНИЯ

BIOTRONIK ProMRI®
Неограниченные возможности.
Свобода выбора.

- Пациенты с системами электрокардиостимуляции BIOTRONIK Evia и Estella с электродами Safio S могут подвергаться полному МРТ-сканированию.
- 100% испытано – 100% безопасно.

* Для получения дополнительной информации по технологии ProMRI®, включающей условия и последовательность проведения МРТ-исследования, посетите сайт: www.biotronik.com/promri



www.biotronik.com/promri

50 years
BIOTRONIK
excellence for life

Electrophysiology

Ablation Catheter

Advanced Irrigation

AlCath Flux eXtra Gold

Новые стандарты в системах орошения



eXtra-дизайн

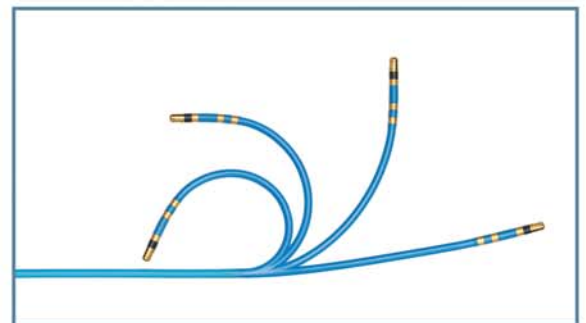
площадь орошения

3,5 мм дистальный полюс с трёхуровневым орошением

X-образное направление векторов каналов увеличивает площадь орошения на 33,7%

Усовершенствованная система орошения за счет 3D конструкции с 12 выходными отверстиями

Проксимальные векторы орошения направлены на критическую зону максимального нагрева, которая находится на границе дистального полюса и изоляции



FullCircle

270° deflection

«Увеличение сгибаемости диагональной части катетера FullCircle до 270° позволяет точно позиционировать его даже в самой сложной анатомической структуре камер сердца.»

Доктор медицины, Георг Нолнер, Центр исследований болезней сердца и диабета, Северный Рейн-Вестфалия, Рурский университет в Бохуме, Германия.



BIOTRONIK
excellence for life

PARADYM™ RF SonR CRT-D

Результат многолетних клинических исследований

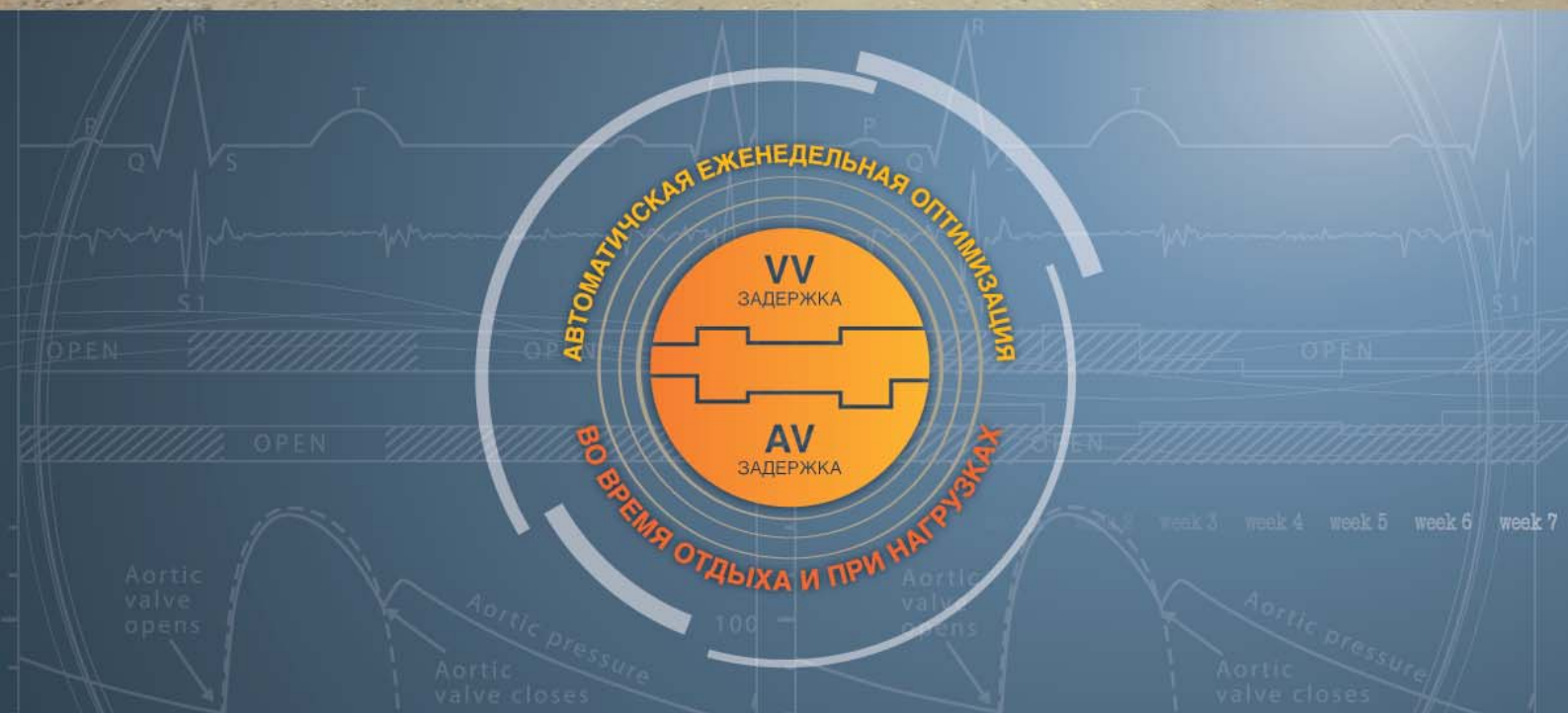
SonR® — единственное в мире саморегулирующееся устройство для кардиоресинхронизирующей терапии, способное автоматически производить еженедельные измерения AV и VV задержек с их последующей адаптацией для оптимизации процесса ресинхронизации, как в состоянии покоя, так и на фоне физической активности пациента, с целью увеличения количества респондеров CRT.



ТОНКИЙ, МОЩНЫЙ,
ДОЛГОВЕЧНЫЙ



SonR® — ПЕРЕОСМЫСЛЕНИЕ ТОГО, ЧТО ВОЗМОЖНО



SonR® – СОЗДАННЫЙ ВРЕМЕНЕМ

SonR — кульминационный результат 10-ти летней программы научных исследований Sorin Group, основан на измерении внутрисердечных колебаний сердечной стенки во время сердечного цикла.

SonR анализирует амплитудные характеристики первого тона и коррелирует с LVdP/dt max предоставляя информацию о сердечной сократимости. Поэтому SonR может быть применен для оптимизации работы ресинхронизирующего устройства (СРТ).

Оптимизация параметров SonR проводится автоматически, осуществляя частые измерения во время отдыха и во время физической активности пациента, показывая высокую эффективность в улучшении работы СРТ.

- РЕСИНХРОНИЗАЦИЯ ДЛЯ АКТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ
- ПРОГРАММИРОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ УСТРОЙСТВА, ПОЗВОЛЯЮЩЕЕ ИЗБЕЖАТЬ СТИМУЛЯЦИЮ ДИАФРАГМАЛЬНОГО НЕРВА
- ЕДИНСТВЕННОЕ УСТРОЙСТВО СРТ С ВЫСОКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ОТВЕТА НА РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ
- AV И VV ОПТИМИЗАЦИЯ
- КОРРЕЛИРУЕТСЯ С СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЖ
- ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СОЧЕТАНИЯ AV И VV ЗАДЕРЖЕК ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СОКРАТИМОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И УЛУЧШЕНИЯ ЕГО НАПОЛНЕНИЯ
- ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ СРТ УЛУЧШАЕТ ПОКАЗАТЕЛИ РЕЦИПИЕНТА

SonRtip™ — ТЕХНОЛОГИЯ В НАКОНЕЧНИКЕ



- Датчик SonRtip – пьезокерамический датчик, заполненный платиново-иридиевой сейсмической массой, преобразующей напряжение изгиба в электрический сигнал
- Интегрированная в датчик микро пружина повышает чувствительность при одновременном обеспечении дополнительной защиты и устойчивости к шокowym нагрузкам
- Сигнал датчика усиливается и передается в устройство PARADYM™ RF SonR CPT-Д через микроэлектронную схему, обеспечивая долгосрочную целостность сигнала
- Хорошие свойства управляемости предназначены для оптимального размещения электрода на стенке предсердия
- Электрод SonRtip обеспечивает великолепную производительность за счет стабильных порогов стимуляции и измерения амплитуды внутрисердечного сигнала
- Электрод SonRtip покрыт защитным слоем PEG, по типу «сахарной головки», фиксирующей части дистального отдела электрода



COGNIS™ CRT-D

Кардиовертер-дефибриллятор для ресинхронизирующей терапии

TELIGEN™ ICD

Кардиовертер-дефибриллятор

АППАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ



- Самые тонкие и маленькие ИКД в мире
- Самые долговечные ИКД
- Расширенный набор алгоритмов и уникальных функций

Совместимы с одноконекторным дефибрилляционным электродом 4-Site



Cardiomedics

ООО «Кардиомедикс»: 101000, Москва, Покровский бульвар, 4/17, офис 40.
Тел. +7 495 935 8471. Факс +7 495 935 8472. www.cardiomedics.ru

WATCHMAN™

Окклюдер ушка левого предсердия

Профилактика инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, в том числе у пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. Доказанная безопасность и преимущество по сравнению с терапией варфарином.



Основываясь на доказательствах: Pilot, Protect AF, CAP, ASAP, PREVIAL

Копирование запрещено

Долгосрочные результаты проспективного рандомизированного исследования PROTECT AF

Комплексная конечная точка (инсульты, тромбозмболии, смертность)



Общая смертность



HRS LBCT 2013 by Dr. Vivek Reddy

Cardiomedics

ООО «КардиоМедикс»: 101000, Москва, Покровский бульвар, 4/17, офис 40.
Тел. +7 495 935 8471. Факс +7 495 935 8472. www.cardiomedics.ru





ИНКАРТ

КОМПЛЕКС «КАРДИОТЕХНИКА»

- Холтеровские мониторы ЭКГ
- Комбинированные мониторы ЭКГ и АД
- Кардиореспираторные мониторы
- Полифункциональные мониторы



Институт Кардиологической техники «Инкарт»

194214 г. Санкт-Петербург, Выборгское шоссе, 22А

<http://www.incart.ru>, e-mail: incart@incart.ru

(812) 553 16 65, (812) 553 33 00

факс: (812) 327 43 82

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ МОНИТОР



- Полная суточная запись 3\12 отведений ЭКГ, артериального давления, движения и положения тела пациента, пневмограммы, спирограммы, запись храпа и пульсоксиметрии
- Ведение дневника пациента на экране прибора
- Цветной сенсорный экран
- Беспроводной интерфейс
- Вес 300 г

Кордарон®
амиодарон

Ритм жизни



Универсальный антиаритмик, спасающий жизни при любом типе тахиаритмий¹



Per. уд. П N014833/02-270109
Per. уд. П N014833/01-191112

SANOFI 

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция),
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел. (495) 721-14-00, Факс (495) 721-14-11 www.sanofi.ru

¹ Голицын С.П. Амиодарон десятилетия спустя. *Терапевтический архив* 2011, №8, 25-33

RU.AMD.13.08.02

Инструкции по медицинскому применению препарата Кордарон®

Амиодарон, антиаритмическое средство. П N014833/02 от 27.01.2009

Лекарственная форма: Таблетки круглые от белого или бледно-розоватого оттенка цвета с линией разлома с одной стороны и с фаской с двух сторон. Имеется гравировка: символ в виде сердца над линией разлома и «200» под линией разлома и скос от края к линии разлома. Содержит амиодарона гидрохлорид 200 мг и вспомогательные вещества.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика рецидивов:

- Угрожающих жизни желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков (лечение должно быть начато в стационаре при тщательном кардиомониторном контроле).
- Наджелудочковых пароксизмальных тахикардий: Документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у больных с органическими заболеваниями сердца и документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии без органических заболеваний сердца, когда антиаритмические препараты других классов не эффективны или имеются противопоказания к их применению; Документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.
- Мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) и трепетания предсердий.
- **Профилактика внезапной аритмической смерти у больных группы высокого риска** – больные после недавно перенесенного инфаркта миокарда, имеющих более 10 желудочковых экстрасистол в час, клинические проявления хронической сердечной недостаточности и сниженную фракцию левого желудочка (менее 40%).
- Может использоваться при лечении нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или нарушениями функции левого желудочка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к йоду и/или амиодарону. Синдром слабости синусового узла (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада), за исключением случаев коррекции искусственным водителем ритма (опасность остановки синусового узла). Атриовентрикулярная блокада (II-III ст.), двух- и трехпучковые блокады при отсутствии искусственного водителя ритма (кардиостимулятора). Гипокалиемия, гипомagnesемия. Сочетание с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать развитие пароксизмальных тахикардий, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (антиаритмические средства IA класса и III класса, другие препараты – бериридил, кинкамид, некоторые нейролептики (фенотиазины, бензамиды, бутирофеноны, сертиндол, пимозид, цизаприд, трициклические антидепрессанты, макролидные антибиотики, азолы, противомаларийные средства, пентамид при парентеральном введении, дифеманила метилсульфат, мизоластин, астемизол, терфенадин, фторхинолоны). Врожденное или приобретенное удлинение интервала QT. Дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз). Беременность. Период кормления грудью. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью** применять при декомпенсированной или тяжелой хронической (III-IV ФК NYHA) сердечной недостаточности, печеночной недостаточности, бронхиальной астме, тяжелой дыхательной недостаточности, у пациентов пожилого возраста (высокий риск развития выраженной брадикардии), при атриовентрикулярной блокаде I степени.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Нагрузочная доза: В стационаре: Начальная доза от 600-800 мг (в несколько приемов) до (максимальной) 1200 мг в сутки (в течение 5-8 дней) до достижения суммарной дозы 10 г. **Амбулаторно:** от 600 (в несколько приемов) мг до 800 мг в сутки (в течение 10-14 дней) до достижения суммарной дозы 10 г.

Поддерживающая доза: от 100 мг/сутки до 400 мг/сутки. Дозу 200 мг можно применять через день или делать перерывы в его приеме 2 дня в неделю.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (СМ ПОЛНУЮ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ)

Частые и очень частые п.д.: Умеренная брадикардия, выраженность которой зависит от дозы препарата. Тошнота, рвота, снижение аппетита, притупление и потеря вкусовых ощущений, ощущение тяжести в эпигастрии, особенно в начале лечения, проходящее после уменьшения дозы; изолированное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, обычно умеренное и снижающееся при уменьшении дозы или даже спонтанно. Острое поражение печени с повышением трансаминаз и/или желтухой, включая развитие печеночной недостаточности, иногда фатальной. Интерстициальный или альвеолярный пневмонит и облитерирующий бронхит с пневмонией, иногда с летальным исходом. Плеврит. Гипотиреоз. Гипертиреоз. Фотосенсибилизация. Сероватая или голубоватая пигментация кожи. Тремор или другие экстрапирамидные симптомы. Нарушения сна, в том числе, кошмарные сновидения. **Редкие и очень редкие п.д.:** нарушение проводимости, аритмогенное действие, выраженная брадикардия, прогрессирование ХСН (при длительном применении), бронхоспазм у пациентов с т.ж. Дыхательная недостаточность, респираторный дистресс синдром, легочное кровоотечение, неврит зрительного нерва/зрительной нейропатии, синдром нарушения антидиуретического гормона, сенсорные, моторные и смешанные периферические нейропатии и/или миопатия, мозжечковая атаксия, васкулит

ПЕРЕДОЗИРОВКА. описано несколько случаев синусовой брадикардии, остановки сердца, приступов желудочковой тахикардии, пароксизмальная тахикардия «torsade de pointes» (пируэт) и поражения печени. Возможно замедление атриовентрикулярной проводимости, усиление уже имевшейся сердечной недостаточности. Лечение должно быть симптоматическим. Гемодиализ не эффективен. Специфического антидота нет.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Противопоказано совместное применение с препаратами, которые могут вызывать полиморфную пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (torsade de pointes) (см. «Противопоказания»):

Не рекомендуемые комбинации: Бета-адреноблокаторы, верапамил и дилтиазем. Слабительные, стимулирующие перистальтику кишечника средства (могут вызвать гипокалиемию).

С осторожностью: Средства, вызывающие гипокалиемию: диуретики, амфотерицин В (в/в); системные глюкокортикостероиды, тетракозактид. Прокаиамид. Антикоагулянты непрямого действия. Сердечные гликозиды. Зсмолол. Фенитоин. Флекаинид. Препараты, метаболизирующиеся с помощью цитохрома P450 3A4 (Циклоспорин, Фентанил и др.). Орлистат. Клонидин, гуанфацин, ингибиторы холинэстеразы, пилокарпин. Циметидин, грейпфрутовый сок. Препараты для ингаляционного наркоза. Радиоактивный йод. Рифампицин. Препараты зверобоя. Ингибиторы ВИЧ-протеазы. Клопидогрел. Декстрометорфан.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Проводить лечение минимальными эффективными дозами. Во время лечения избегать воздействия прямых солнечных лучей или принимать защитные меры. До и во время лечения: контроль ЭКГ (QT, QTc, PQ), уровня калия в крови, концентрации трансаминаз и других показателей функции печени, ТТГ, рентгенологическое исследование легких и легочные функциональные пробы.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки 200мг: по 10 таблеток в блистере Ал/ПВХ. 3 блистера в коробке.

СРОК ГОДНОСТИ: 3 года, **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** Список Б. При температуре не выше 30 °С.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Отпускается по рецепту.

Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата

Амиодарон, антиаритмическое средство. П N014833/01 от 19.11.12

Лекарственная форма: Раствор для внутривенного введения – прозрачный раствор светлого желтого цвета. Содержит Амиодарона гидрохлорид 150 мг и вспомогательные вещества

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: купирование приступов: пароксизмальной тахикардии; желудочковой пароксизмальной тахикардии; наджелудочковой пароксизмальной тахикардии с высокой частотой сокращения желудочков, в особенности на фоне синдрома Вольфа – Паркинсона- Уайта; пароксизмальной и устойчивой формы мерцательной аритмии (резистентной к дефибрилляции) и трепетания предсердий. Кардиореанимация при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к кардиоверсии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к йоду и/или амиодарону. Синдром слабости синусового узла (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада), за исключением случаев коррекции искусственным водителем ритма (опасность остановки синусового узла). Атриовентрикулярная блокада (II-III ст.), в отсутствие постоянного водителя ритма; нарушения внутрижелудочковой проводимости (двух- и трехпучковые блокады) при отсутствии искусственного водителя ритма (кардиостимулятора). При таких нарушениях проводимости применение Кордарона в/в возможно только в специализированных отделениях под прикрытием временного водителя ритма (кардиостимулятора). Гипокалиемия, гипомagnesемия. Сочетание с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать развитие пароксизмальных тахикардий, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (антиаритмические средства IA класса и III класса, другие препараты – бериридил, кинкамид, некоторые нейролептики (фенотиазины, бензамиды, бутирофеноны, сертиндол, пимозид, цизаприд, трициклические антидепрессанты, макролидные антибиотики, азолы, противомаларийные средства, пентамид при парентеральном введении, дифеманила метилсульфат, мизоластин, астемизол, терфенадин, фторхинолоны). Врожденное или приобретенное удлинение интервала QT. Выраженная артериальная гипотензия, коллапс, кардиогенный шок. Дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз). Беременность. Период кормления грудью. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Внутривенно-струйное введение противопоказано в случае артериальной гипотонии, тяжелой дыхательной недостаточности, кардиомиопатии или сердечной недостаточности (возможно утяжеление этих состояний). **С осторожностью.** При артериальной гипотензии, декомпенсированной или тяжелой (III-IV ФК NYHA) сердечной недостаточности, тяжелой дыхательной недостаточности, печеночной недостаточности, бронхиальной астме, у пациентов пожилого возраста (высокий риск развития выраженной брадикардии), при атриовентрикулярной блокаде I степени.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. **Нагрузочная доза:** начальная доза 5 мг на кг массы тела в 250 мл 5%-ного раствора декстрозы (глюкозы) в течение 20 – 120 минут. Может вводиться повторно 2-3 раза в течение 24 часов. Скорость введения Кордарона корректируется в зависимости от клинического эффекта. **Поддерживающие дозы:** 10-20 мг/кг/24 часа (обычно 600-800 мг, но могут быть увеличены до 1200 мг в течение 24 часов) в 250 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) в течение нескольких дней. С первого дня инфузии следует начинать постепенный переход на прием Кордарона внутрь (3 таблетки по 200мг в сутки). Доза может быть увеличена до 4-5 таблеток в сутки. **Внутривенно-струйное введение:** Доза – 300 мг (или 5 мг/кг) кордарона, после разведения в 20 мл 5% р-ра декстрозы (глюкозы). Возможно дополнительное в/в струйное введение 150 мг (или 2,5 мг/кг) Кордарона.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (СМ ПОЛНУЮ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ)

Частые и очень частые п.д.: Брадикардия, снижение артериального давления, случаи выраженной артериальной гипотензии или коллапса наблюдались при передозировке или слишком быстром введении препарата, тошнота, воспалительные реакции (Флебит), реакции в месте введения (боль, эритема, отек, некроз и др.). **Редкие и очень редкие:** аритмогенное действие, выраженная брадикардия, прогрессирование сердечной недостаточности (возможно при в/в-струйном введении), интерстициальный пневмонит, бронхоспазм и/или апное у больных с тяжелой дыхат. недостаточностью, острый респираторный дистресс синдром, острое поражение печени (в течение 24 ч после введения), анафилактический шок, ангионевротический отек.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Информации в отношении передозировки внутривенного амиодарона нет. Лечение должно быть симптоматическим. Специфического антидота нет.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Противопоказано совместное применение с препаратами, которые могут вызывать полиморфную пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (torsade de pointes) (предрасполагающими факторами для ее развития может быть гипокалиемия, брадикардия, врожденное или приобретенное удлинение интервала QT) (см. «Противопоказания»):

Не рекомендуемые комбинации: Бета-адреноблокаторы, верапамил и дилтиазем. Слабительные, стимулирующие перистальтику кишечника средства (могут вызвать гипокалиемию).

С осторожностью: Средства, вызывающие гипокалиемию: диуретики, амфотерицин В (в/в); системные глюкокортикостероиды, тетракозактид. Прокаиамид. Антикоагулянты непрямого действия. Сердечные гликозиды. Зсмолол. Фенитоин. Флекаинид. Препараты, метаболизирующиеся с помощью цитохрома P450 3A4 (Циклоспорин, Фентанил и др.). Орлистат. Клонидин, гуанфацин, ингибиторы холинэстеразы, пилокарпин. Циметидин, грейпфрутовый сок. Препараты для ингаляционного наркоза. Радиоактивный йод. Рифампицин. Препараты зверобоя. Ингибиторы ВИЧ-протеазы. Клопидогрел. Декстрометорфан.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В/в введение должно проводиться только в блоке интенсивной терапии при постоянном контроле ЭКГ и АД, исключительно в форме инфузии. Рекомендуется вводить через центральный венозный катетер. Только в случае кардиореанимации Кордарон можно вводить крупную периферическую вену. Кордарон нельзя смешивать в одном шприце или капельнице с другими лек.средствами. В связи с возможностью развития интерстициального пневмонита при появлении после введения Кордарона выраженной одышки или сухого кашля требуется рентгенография грудной клетки и, при необходимости, отмена препарата. Эти явления обратимы при назначении кортикостероидов. После искусственной вентиляции легких у больных, которым вводился Кордарон, были редкие случаи развития острого респираторного дистресс синдрома. Рекомендуется контроль состояния пациентов. В течение первых суток может развиться острое поражение печени. Рекомендуется регулярный контроль функции печени. Кордарон может усилить гемодинамический риск, присущий местной или общей анестезии. Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала применения Кордарона. Перед началом лечения рекомендуется провести регистрацию ЭКГ, уровня калия в сыворотке крови и уровня гормонов щитовидной железы. Побочные эффекты зависят от дозы. При подозрении на дисфункцию щитовидной железы следует определить уровень ТТГ в сыворотке крови.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутривенного введения 50мг/мл: 6 ампул по 3 мл в пластиковой контурной ячейковой упаковке без покрытия в картонной коробке. **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте. Список Б.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Отпускается по рецепту.

Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата

Кордарон®
амиодарон

Ритм жизни



АЛЛАПИНИН® - ритм жизни

Антиаритмическое средство 1С класса



ЗАО
«Фармцентр
ВИЛАР»



- пароксизмальная и персистирующая формы мерцательной аритмии;
- желудочковая экстрасистолия;
- мономорфные желудочковые тахикардии непрерывно-рецидивирующие и пароксизмальные;
- монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия, реципрокные ортодромные тахикардии.

www.allapinin.ru, (495) 388-47-00

БЕЛЛАТАМИНАЛ®

комплексное седативное средство

Обладает альфа -
адреноблокирующим,
М- холиноблокирующим и
успокаивающим свойствами



www.bellataminal.ru



Применяют при:
повышенной раздражительности,
бессоннице,
неврогенных расстройствах менструального цикла,
для облегчения зуда при нейродермитах,
в комплексной терапии вегето-сосудистой дистонии.

ЗАО "Фармцентр ВИЛАР"
117216, Москва, ул. Грина дом 7 (495) 388-47-00

ШЕСТОЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АРИТМОЛОГОВ 18-20 ИЮНЯ 2015 ГОДА, НОВОСИБИРСК

Уважаемые коллеги!

Началась работа по формированию научной программы и подготовке предстоящего форума. Впервые национальный съезд аритмологов будет проходить в Новосибирске. Организаторами выступают: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское кардиологическое общество, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России. Активное участие в разработке и воплощении научной программы съезда примут European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society.

Президент съезда: Л.А. Бокерия, академик РАН, профессор, президент Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева.

Председатель оргкомитета: А.Ш. Ревитшвили, академик РАН, профессор, президент Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева.

Председатель оргкомитета: Е.А. Покушалов, д-р мед. наук, профессор, Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России.

Научная программа будет построена по принципу саммитов, включающих целый ряд мероприятий по заявленной теме.

1. Саммит по фибрилляции предсердий. Секции: Стратегии аблации, основанные на изоляции легочных вен; Иные стратегии аблации; Новые технологии в аблации ФП; Профилактика инсульта у пациентов с ФП.
2. Саммит по желудочковым аритмиям. Секции: Тактики лечения пациентов с желудочковыми аритмиями; Новые технологии в лечении пациентов с ЖТ/ФЖ.
3. Саммит по имплантируемым устройствам. Секции: CRT/ICD; Электрокардиостимуляторы; Экстракция электрода; Последние достижения в области имплантируемых кардиостроуств.
4. Саммит «Аритмии у детей». Секции: Катетерная аблация в педиатрической популяции; Медикаментозная терапия в педиатрической популяции; Имплантируемые устройства в педиатрической популяции.
5. Саммит «Показания к лечению нарушений ритма сердца: что нового в современных рекомендациях ВНОА, EHRA, HRS». Секции: Фибрилляция предсердий; Желудочковые аритмии; CRT/ICD; Электрокардиостимуляторы; Аритмии у детей.
6. Саммит по клиническим исследованиям. Будут представлены клинические исследования, которые, вполне возможно, окажут в будущем значительное влияние на стандартную клиническую практику.
7. Дебаты «Битва титанов» предполагают дискуссию по спорным вопросам между ведущими специалистами, имеющими разные точки зрения на решения проблемы.
8. Саммит «Принципы клинических исследований - 5 шагов от идеи до публикации». Секции: Идея; Этические, юридические и регуляторные вопросы; Планирование клинического исследования. Дизайн; Статистика; Статья.
9. Саммит по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.
10. Клинико-анатомический практикум. В данной практической сессии участники получают возможность на анатомических препаратах сердца, а также при помощи образовательных симуляторов и инструментов изучить следующие темы: электрофизиологическая анатомия сердца, катетерная аблация тахикардий, сердечная ресинхронизирующая терапия (имплантация ЛЖ электрода), транссептальная пункция (анатомия и симулятор).
11. Свободная трибуна. Во время этой сессии можно встретиться с лидерами мнений в области кардиологии и лечения нарушений ритма сердца и обсудить интересные участнику клинические вопросы, а также получить экспертную оценку своих идей. Вопросы к обсуждению принимаются на сайте www.vnoa.ru.
12. Показательные операции. Прямая трансляция операций из европейских клиник.
13. Саммит «Государственная поддержка научных исследований». При участии Минздрава России, Минобрнауки России, Российской академии наук, ТП «Медицина будущего».

Лекции, постеры, видеоклипы. Прием материалов будет открыт в ноябре 2014 года на сайте www.vnoa.ru. Крайний срок подачи материалов - 31 января 2015 года.

Официальный язык съезда - русский. Будет осуществляться синхронный перевод докладов иностранных участников.

Регистрация будет проводиться на сайте www.vnoa.ru. Подробная информация о стоимости и возможностях участия будет представлена на сайте в ноябре 2014 года. Бронирование гостиниц также будет осуществляться на сайте www.vnoa.ru. Для зарегистрировавшихся и оплативших организационный взнос участников будут предложены специальные, более привлекательные цены на размещение.

Надеемся, что встреча в Новосибирске станет интересным и ярким событием в жизни профессионального сообщества и останется у участников приятным и добрым воспоминанием! Ждем вас в столице Сибири!

Заместитель директора по научно-экспериментальной работе, руководитель центра хирургической аритмологии ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина, профессор

Е.А. Покушалов

ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ

РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 75

JOURNAL OF ARRHYTHMOLOGY

РЕДАКТОРЫ:

А.Ш. Ревешвили Москва
Е.В. Шляхто Санкт-Петербург

ЗАМ. РЕДАКТОРА:

С.П. Голицын Москва
Д.Ф. Егоров Санкт-Петербург
С.В. Попов Томск

ОТВ. СЕКРЕТАРИ:

В.В. Кушцов Москва
М.М. Медведев Санкт-Петербург

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

А.В. Ардашев	Москва	В.М. Тихоненко	Санкт-Петербург
Ю.Н. Беленков	Москва	Т.В. Трешкур	Санкт-Петербург
Л.А. Бокерия	Москва	В.А. Цырлин	Санкт-Петербург
И.М. Воронцов	Санкт-Петербург	М.А. Школьникова	Москва
А.Б. Выговский	Санкт-Петербург	Ю.В. Шубик	Санкт-Петербург
Е.З. Голухова	Москва	В.А. Шульман	Красноярск
О.Л. Гордеев	Санкт-Петербург	С.М. Яшин	Санкт-Петербург
Ю.Н. Гришкин	Санкт-Петербург		
А.М. Жданов	Москва		
Р.С. Карпов	Томск	E. Aliot	Nancy, France
Е.В. Колпаков	Москва	J. Brachmann	Coburg, Germany
Д.С. Лебедев	Санкт-Петербург	J. Bredikis	Kaunas, Lithuania
В.П. Поляков	Самара	M. Haissaguerre	Bordeaux, France
Л.В. Розенштраух	Москва	J. Jalife	Syracuse, USA
А.Ф. Соколов	Москва	J. Kautzner	Prague, Czech
В.А. Сулимов	Москва	N. Marrouche	Coburg, Germany
Б.А. Татарский	Санкт-Петербург	C. Pappone	Milan, Italy

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати № 016512 от 13 августа 1997 г.

Подписной индекс каталога Роспечати: 36799

Адрес редакции: 194156 г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15 НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Росздрава.

Сдано в набор 15.12.2013 г. Подписано в печать 15.02.2014 г. Отпечатано в ООО «Контраст».

Адрес типографии: 192029, г. Санкт-Петербург, пр. Обуховской обороны, д. 38.

Бумага мелованная 110 г/м², формат 60х90 1/8. Печать офсетная. Усл. печ. л. 10. Заказ . Тираж 3000 экз.

Издательство ЗАО Институт кардиологической техники. Лицензия на осуществление издательской деятельности

ИР № 065572 выдана Комитетом Российской Федерации по печати 16.12.97 г.

Адрес издательства: 194214 г. Санкт-Петербург, Выборгское ш., д. 22А, ЗАО «ИНКАРТ»

Санкт-Петербургское кардиологическое общество им. Г.Ф.Ланга
ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Росмедтехнологий»
Институт кардиологической техники
Санкт-Петербург
2014

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Э.А.Иваницкий, В.А.Сакович, Е.Б.Кропоткин, С.Н.Артеменко, В.В.Шабанов, Р.Т.Камиев, А.Г.Стрельников, И.Г.Стенин, Д.В.Елесин, А.Б.Романов, Е.А.Покушалов ОТДАЛЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КАТЕТЕРНОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ ИЗ СИНУСОВ ВАЛЬСАЛЬВЫ.....	5
Л.Б.Митрофанова ВИДЫ ФИБРОЗА И ЕГО РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В ПРЕДСЕРДИЯХ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И РЕВМАТИЗМА	10
Э.А.Иваницкий, В.А.Сакович, Е.Б.Кропоткин, С.Н.Артеменко, В.В.Шабанов, Р.Т.Камиев, А.Г.Стрельников, И.Г.Стенин, Д.В.Елесин, А.Б.Романов, Е.А.Покушалов ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АБЛАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ ИЗ ОБЛАСТИ МИТРАЛЬНО-АОРТАЛЬНОГО КОНТАКТА И МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА	17
О.В.Сорокваша, М.А.Школьникова, С.А.Термосесов РАДИОЧАСТОТНАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У ДЕТЕЙ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЧАСТОТУ РЕЦИДИВОВ	22
Е.А.Цуринова, С.В.Попов, Э.Р.Бернгардт, Н.И.Ананьева, В.М.Тихоненко, Т.В.Трешкур ПОДБОР АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ НОВОГО МЕТОДА МНОГОСУТОЧНОГО ТЕЛЕМОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ	29
А.А.Нечепуренко, Н.Н.Илов, А.А.Абдулкадыров, Д.Р.Паскеев, Д.Г.Тарасов РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ КАВОТРИКУСПИДАЛЬНОГО ПЕРЕШЕЙКА: ВАЖНА ЛИ КЛИНИЧЕСКАЯ ФОРМА ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ?	35
В.В.Грохотова, Р.Б.Татарский, Д.С.Лебедев, Л.Б.Митрофанова, Н.К.Митрофанов, А.В.Пахомов, Е.С.Игнатьева, К.Н.Маликов, И.А.Панкова, Л.А.Белякова, О.В.Бещук ДИАГНОСТИКА НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ ТАХИАРИТМИЯМИ.....	41

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

А.В.Козлов, С.С.Дурманов ДИНАМИКА РАЗМЕРОВ СЕРДЦА ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ, ИСХОДЯЩЕЙ ИЗ ВЫХОДНОГО ТРАКТА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	48
---	----

ЛЕКЦИЯ

Ю.В.Шубик АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	50
--	----

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.В.Первова, А.Е.Тягунов, И.В.Самойленко, К.В.Котов, Т.С.Смирнова, М.В.Мурман, В.С.Изранцев, Т.В.Нечай ВЕРОЯТНОСТЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОСТОЯННОГО ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА ПРИ НАРУЖНОЙ ДЕФИБРИЛЛЯЦИИ	76
--	----

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

E.A. Ivanitsky, V.A. Sakovich, E.B. Kropotkin, S.N. Artemenko, V.V. Shabanov, R.T. Kamiev, A.G. Strelnikov, I.G. Stenin, D.V. Elesin, A.B. Romanov, E.A. Pokushalov LATE ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF CATHETER RADIOFREQUENCY ABLATION OF VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIA FROM AORTIC SINUS	5
L.B. Mitrofanova TYPES OF FIBROSIS AND ITS PREVALENCE IN ATRIA DURING ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND RHEUMATIC HEART DISEASE	10
E.A. Ivanitsky, V.A. Sakovich, E.B. Kropotkin, S.N. Artemenko, V.V. Shabanov, R.T. Kamiev, A.G. Strelnikov, I.G. Stenin, D.V. Elesin, A.B. Romanov, E.A. Pokushalov LATE OUTCOME OF ABLATION OF VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIA FROM MITRAL-AORTIC CONTACT AND MITRAL VALVE IN PATIENTS WITHOUT STRUCTURAL HEART DISEASE	17
O.V. Sorokvasha, M.A. Shkolnikova, S.A. Termosesov RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN PEDIATRIC PATIENTS: ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS AND RISK FACTORS OF RECURRENCE	22
E.A. Tsurinova, S.V. Popov, E.R. Bergardt, N.I. Ananyeva, V.M. Tikhonenko, T.V. Treshkur SELECTION OF AN EFFECTIVE ANTIARRHYTHMIC THERAPY USING A NOVEL TECHNIQUE OF MULTI-DAY TELEMONITORING OF ELECTROCARDIOGRAM	29
A.A. Nechepurenko, N.N. Ilov, A.A. Abdulkadyrov, D.R. Paskeev, D.G. Tarasov RADIOFREQUENCY ABLATION OF CAVOTRICUSPID ISTHMUS: IS THE CLINICAL TYPE OF ATRIAL FLUTTER IMPORTANT?	35
V.V. Grokhotova, R.B. Tatarsky, D.S. Lebedev, L.B. Mitrofanova, N.K. Mitrofanov, A.V. Pakhomov, E.S. Ignatyeva, K.N. Malikov, I.A. Pankova, L.A. Belyakova, O.V. Beshchuk DIAGNOSIS OF NON-CORONARY HEART DISEASES IN PATIENTS WITH VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIA	41
SHORT COMMUNICATION	
A.V. Kozlov, S.S. Durmanov DYNAMICS OF HEART SIZE AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION OF IDIOPATHIC VENTRICULAR PREMATURE CONTRACTIONS ORIGINATING FROM THE RIGHT VENTRICLE OUTFLOW TRACT	48
LECTURE	
Yu.V. Shubik ANTITHROMBOTIC THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION	50
CLINICAL CASE REPORT	
E.V. Pervova, A.E. Tyagunov, I.V. Samoylenko, K.V. Kotov, T.S. Smirnova, M.V. Murman, V.S. Izrantsev, T.V. Nechay RISK OF DAMAGE OF PERMANENT CARDIAC PACEMAKER DURING EXTERNAL DEFIBRILLATION	76

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Э.А.Иваницкий¹, В.А.Сакович¹, Е.Б.Кропоткин¹, С.Н.Артеменко²,
В.В.Шабанов², Р.Т.Камиев², А.Г.Стрельников², И.Г.Стенин²,
Д.В.Елесин², А.Б.Романов², Е.А.Покушалов²**

ОТДАЛЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КАТЕТЕРНОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ ИЗ СИНУСОВ ВАЛЬСАЛЬВЫ

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Красноярск,

²ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени Е.Н.Мешалкина» МЗ РФ

С целью оценки эффективности и безопасности абляции желудочковых тахикардий, локализованных в области синусов Вальсальвы проанализированы данные обследования и лечения 79 последовательных пациентов, средний возраст которых составил 40,6±21,8 лет.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, левый желудочек, синусы Вальсальвы, коронарные артерии, радиочастотная катетерная абляция.

To assess effectiveness and safety of ablation of ventricular tachyarrhythmia located in the aortic sinus area, the data of 79 consecutive patients aged 40.6±21.8 years were analyzed.

Key words: ventricular premature contractions, ventricular tachycardia, left ventricle, aortic sinuses, coronary arteries, radiofrequency catheter ablation.

Частота возникновения желудочковых нарушений ритма сердца из синусов Вальсальвы (СВ) существенно ниже по сравнению с локализацией в выходном отделе правого желудочка (ВОПЖ) [1]. Желудочковые тахикардии, возникающие из СВ составляют от 17 до 21% среди тахикардий из выходных отделов ПЖ и ЛЖ [2, 3]. Большинство из данных нарушений ритма сердца чаще возникают из левого и правого СВ и крайне редко из некоронарного синуса. Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) или желудочковая тахикардия (ЖТ) при данной локализации проявляются морфологией блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) с преимущественно переходной зоной до V4.

Эффективность абляции желудочковых тахикардий из СВ достаточно высока и сопоставима с эффективностью абляции ЖЭС/ЖТ из ВОПЖ [4-10]. Потенциальные осложнения могут быть связаны с окклюзией коронарных артерий [11]. Тем не менее, в доступной литературе данные представлены на относительно небольшом количестве пациентов с непродолжительным сроком наблюдения. Таким образом, целью данного проспективного исследования явилась оценка эффективности и безопасности абляции желудочковых тахикардий, локализованных в области синусов Вальсальвы в течение длительного периода наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

В период с января 2007 года по март 2013, были проанализированы данные 79 последовательных пациентов, средний возраст которых составил 40,6±21,8 лет, (в том числе 46 женщин) с частой, симптоматической ЖЭС или ЖТ (с морфологией БПНПГ при ЖЭС/ЖТ, с переходной зоной до V4) по данным ЭКГ и 24-часового

ХМЭКГ. Ни у одного из пациентов не было выявлено структурных изменений сердца. У 9 (11,4%) пациентов наблюдалась артериальная гипертензия (n=7; 8,9%) и сахарный диабет (2; 2,5%) в качестве сопутствующей патологии. 66 (83,5%) пациентов имели симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA (I ФК по NYHA - 53; 67,1%, II ФК - 8; 10,1%, III ФК - 5; 6,3%). Среди симптомов перед оперативным вмешательством наблюдались: жалобы на сердцебиение (n=60; 76%), одышку при физической нагрузке (n=25; 31,6%), загрудинная боль / дискомфорт (n=19; 24,1%). Пресинкопе и синкопе были зарегистрированы у 12 (15,2%) и 8 (10,1%) пациентов, соответственно.

Среднее количество ЖЭС по данным дооперационного 24-часового ХМЭКГ составило 20789±12432. Устойчивая ЖТ были зафиксированы у 17 (21,5%) пациентов. Мономорфная ЖЭС/ЖТ наблюдалась у 75 (94,9%) пациентов, в то время как полиморфный характер тахикардий наблюдался у 4 (5,1%) пациентов. Фракция выброса левого желудочка составила 55±8%. 11 (13,9%) пациентам был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор вследствие гемодинамически значимой ЖТ с синкопальными состояниями. Медикаментозная терапия была неэффективна у 79 (100%) пациентов и включала в себя прием бета-блокаторов (n=23; 29,1%), соталола (n=16; 20,3%), пропафенона (n=3; 3,8%), этагизина (n=16; 20,2%), амиодарона (n=17; 21,5%) или комбинации ААП (n=1; 1,3%).

Электрофизиологическое исследование и процедура абляции

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) проводилось стандартным, описанном ранее способом [9]. Активационное картирование выполнялось с помощью навигационной системы CARTO (Biosense Webster), во время которого локализацию ЖЭС/ЖТ определяли по самой ранней биполярной активности [12].

© Э.А.Иваницкий, В.А.Сакович, Е.Б.Кропоткин, С.Н.Артеменко, В.В.Шабанов, Р.Т.Камиев, А.Г.Стрельников, И.Г.Стенин, Д.В.Елесин, А.Б.Романов, Е.А.Покушалов

Сначала проводилось картирование ВОЛЖ, затем выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) с последующим совмещением карт (рис. 1).

Стимуляционное картирование использовалось при отсутствии частых ЖЭС или безуспешной индукции ЖТ. Стимуляция выполняется с длиной цикла идентичной длине цикла ЖТ или интервала сцепления ЖЭС [9]. Кроме того, у всех пациентов выполнялась коронарография для выявления локализации области тахикардии относительно устья коронарных артерий. Коронарография выполнялась в правой и левой косых проекциях. Расстояние от устья коронарной артерии до области предполагаемой аблации более 1 см считалось безопасным для воздействия (рис. 2). Радиочастотная аблация (РЧА) выполнялась орошаемым катетером Navistar ThermoCool (Biosense Webster) в зонах самой ранней желудочковой активации при ЖЭС/ЖТ со следующими параметрами: мощность до 40 Вт, с максимальной температурой 43 °С. Продолжительность воздействия составляла 40-60 с. После воздействия период ожидания составлял 30 минут, во время которого проводились попытки индукции аритмии. Ранняя эффективность оценивалась как отсутствие ЖЭС (менее 4000/сутки) или пароксизмов ЖТ в течение 72 часов после оперативного лечения по данным ЭКГ и 24-часового ХМЭКГ. Контрольное обследование пациентов выполнялось через 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев от начала исследования.

Статистический анализ

Результаты представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение или как абсолютные значения и проценты. Количественные данные сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Качественные признаки сравнивались на основании метода χ^2 . Сравнение ФК ХСН осуществлялось с помощью критерия Манн-Уитни. Метод Каплан-Майера был использован для определения эффективности, и рассчитывался как процент отсутствия желудочковых тахикардий. Значение $p < 0,05$ считалось статистически достоверным. Все статистические расчеты проводились с использованием версии программного обеспечения STATA 12.1 (StataCorp, Texas, USA).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Интраоперационные данные

Программная стимуляция желудочков была выполнена у 79 (100%) пациентов. Стабильная, мономорфная, гемодинамически устойчивая ЖТ была индуцирована у 25 (31,6%) пациентов. У 75 (94,9%) пациентов была выявлена одна морфология ЖЭС/ЖТ, в то время как у 5 (6,3%) пациентов был выявлен полиморфный характер ЖЭС/ЖТ. Среднее количество точек для 3-D реконструкция ВОЛЖ и СВ составило 21 ± 5 . Относительное опережение (расстояние от начала локальной желудочковой активности до пика комплекса QRS на референтном отведении) составило $114,6 \pm 32,8$ мс. Абсолютное опережение (расстояние от начала локальной желудочковой активности до начала комплекса QRS на референтном отведении) составило $39,8 \pm 9,7$ мс.

По данным стимуляционного картирования соответствие морфологии комплекса QRS первоначаль-

ной морфологии ЖЭС или ЖТ в 12-ти поверхностных отведениях было выявлено у 69 (87,3%) пациентов, у 9 (11,4%) пациентов в 11-ти отведениях и у 1 (1,3%) пациентов в 10-ти отведениях. Среднее количество РЧ воздействий составило $3,2 \pm 1,5$ со средним временем рентгеноскопии и продолжительностью процедуры $7,6 \pm 4,2$ минут и $59,5 \pm 12,6$ минут, соответственно.

Во время аблации быстрое «угасание» ЖЭС было выявлено у 76 (96,2) из 79 пациентов. У всех пациентов ($n=25$) с индуцированной ЖТ, происходило ее купирование во время аблации. Эффективная аблация была выполнена у 77 (97,5%) пациентов. У 1 (1,3%) пациента зона ЖЭС располагалась непосредственно в устье левой коронарной артерии, вследствие чего аблационное воздействие не проводилось. Так же, у одного пациента (1,3%) с локализацией ЖЭС в области правого синуса Вальсальвы абсолютное и относительное опережение составило 14 и 65 мс, соответственно. Аблационное воздействие в данной области было неэффективно, несмотря на детальное картирование и воздействия со стороны ПЖ. Причиной, по всей вероятности, явилось эпикардальная локализация зоны эктопии.

Ранняя эффективность оценивалась как отсутствие ЖЭС (менее 4000/сутки) или пароксизмов ЖТ в течение 72 часов после оперативного лечения по данным ЭКГ и 24-часового ХМЭКГ. Таким образом, общая ранняя эффективность аблации составила 97,5% (77 пациентов). Пациенты с АГ получали дезагрегантную терапию в течение 8 недель после оперативного вмешательства. ААП были отменены у всех пациентов с эффективной аблацией.

Осложнения

У одного пациента (1,3%) возникла гематома в месте пункции бедренной артерии, которая была успешно разрешена. Кроме того, у одного пациента (1,3%) при воздействии со стороны левого СВ на рас-

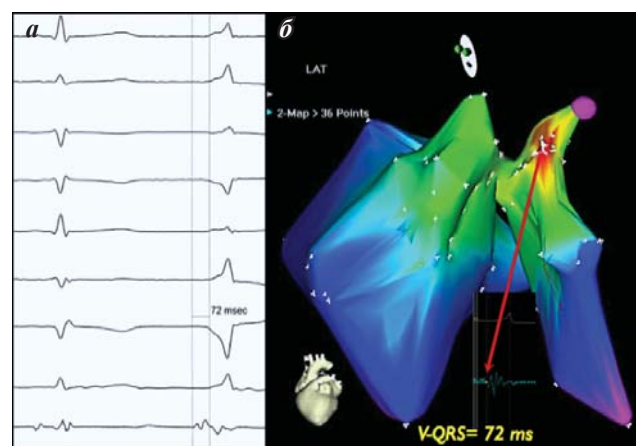


Рис. 1. Активационное картирование (а) и совмещение эндокардиальных карт (б) выводных отделов правого (слева) и левого (справа) желудочков, при проведении аблации у пациента с желудочковыми аритмиями из левого синуса Вальсальвы (СВ). Относительное опережение со стороны СВ составило 138 мс, абсолютное - 72 мс; красная область - место наиболее ранней активации желудочков, которая смещена в сторону левого СВ. См. цветную вклейку.

стоянии 1 см от устья левой коронарной артерии возникло транзиторная элевация сегмента ST после воздействия, с последующем его снижением до изолинии в течение 5 минут. При контрольной коронарографии левой коронарной артерии каких-либо стенозов не было выявлено.

Отдаленная эффективность

Период наблюдения пациентов составил $46,6 \pm 9,4$ месяцев. В течение периода наблюдения с 2-мя (2,5%) пациентами не удалось связаться через 30 месяцев после оперативного вмешательства. Во время последнего контрольного обследования этих пациентов, все они имели синусовый ритм с отсутствием ЖЭС/ЖТ и каких-либо других аритмий по данным ЭКГ и ХМЭКГ. У 3 (3,8%) пациентов через 3 месяца после первичной процедуры аблации имелись показания к выполнению повторных вмешательств. 1 (1,3%) пациент с рецидивом ЖЭС отказался от повторного вмешательства вследствие отсутствия симптоматики и эффективности ААП. Среднее время рецидивов ЖЭС/ЖТ и время до повторной процедуры вмешательства составило $5,2 \pm 1,2$ месяца и $6,2 \pm 1,1$ месяцев, соответственно. У 2 двух пациентов, которым выполнялись повторные вмешательства, рецидивы ЖЭС/ЖТ оказались той же морфологии, что и при первичной процедуре аблации. У данных пациентов проводилось картирование как ВОПЖ, так и СВ, РЧА проводилась со стороны СВ. Таким образом, общая эффективность оперативного лечения после одной процедуры аблации без приема ААП оставила 93,7% (74 пациента), а после повторных процедур - 96,2% (76 пациентов). Все эти пациенты не принимали ААП.

В конце периода наблюдения стандартная 12-ти канальная ЭКГ и результаты 24-часового ХМЭКГ были получены у 77 (97,5%) пациентов. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика дооперационных параметров и данных контрольного периода наблюдения через 36 месяцев после оперативного вмешательства.

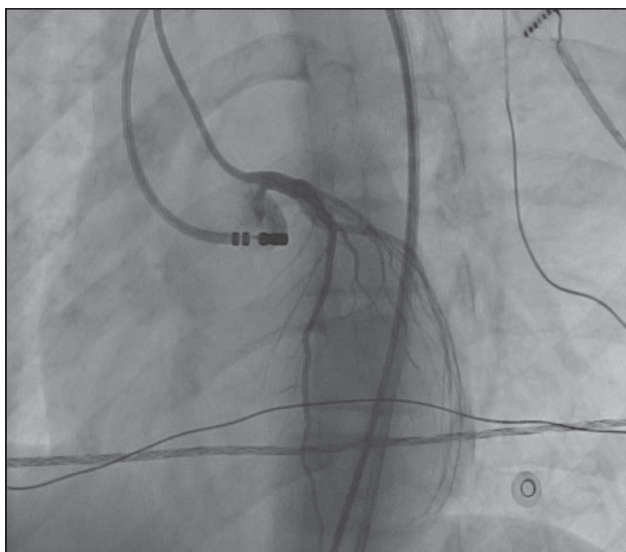


Рис. 2. Селективная коронарография левой коронарной артерии, аблационный электрод установлен в область левого синуса Вальсальвы в месте наиболее ранней активации.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По результатам проведенного исследования отдаленная эффективность аблации желудочковых тахикардий из СВ после одной и нескольких процедур аблации составила 93,7% и 96,2%, соответственно. Лишь у одного пациента возникла гематома в месте пункции бедренной артерии, которая была успешно разрешена. Так же оперативное вмешательство позволило значительно снизить количество ЖЭС по данным контрольного 24-часового ХМЭКГ по сравнению с дооперационными значениями и устранить симптомы сердечной недостаточности у 87% пациентов.

Понимание анатомии корня аорты является важным фактором при аблации желудочковых тахикардий из СВ [13]. Корень аорты - промежуточное звено между ЛЖ и восходящей аортой. Он расширяется от синотубулярного соединения к базальным частям створок аортального клапана. Синус Вальсальвы состоит из трех «подсинусов», из которых правый и левый синусы дают начало правой и левой коронарной артерии, соответственно. Некоронарный синус имеет особое фиброзное строение стенок по сравнению с правым и левым синусом, где в основе стенок лежит мышечная ткань желудочка [14].

Пространственно, аортальный клапан и синусы аорты формируют центральную ось сердца. Некоронарный синус тесно соприкасается с эпикардом правого и левого предсердия. У пациентов без структурной патологии, правый и левый СВ расположены рядом с ушком правого и левого предсердия, соответственно. В связи с тем что, ВОПЖ и клапан легочной артерии обычно расположены впереди и немного кверху в отношении аортального клапана, правый коронарный синус примыкает к заднесептальной части ВОПЖ. Важно отметить, что центральное фиброзное тело, которое содержит пучок Гиса расположено между сторонами треугольника, формирующегося некоронарным и правым СВ. Таким образом, эти два синуса находятся на близком расстоянии от пучка Гиса [7, 14, 15, 18].

Вследствие того, что в литературе описаны случаи окклюзии коронарных артерий, мы рекомендуем выполнение коронарографии до процедуры аблации, так же как и визуализацию коронарных артерий во время процедуры аблации [10, 11, 16]. В нашем исследовании ни у одного пациента не было выявлено повреждения коронарных артерий. Все воздействия проводились на расстоянии 1 см и более от устья коронарных артерий. Однако, у одного пациента (1,3%) при воздействии со стороны левого СВ на расстоянии 1 см от устья левой коронарной артерии возникла транзиторная элевация сегмента ST после воздействия с последующей его нормализацией течение 5 минут. При контрольной коронарографии каких-либо стенозов выявлено не было.

В нашем исследовании локализация ЖЭС/ЖТ чаще встречалась в левом СВ по сравнению с правым и не было случаев локализации тахикардий в некоронарном синусе. Схожее соотношение локализаций было получено Т. Yamada и соавторами [17].

Таблица 1.

Исходные и послеоперационные (ПО) данные обследованных пациентов

	Исходно (n=79)	Через 36 мес. ПО (n=77)	P
0 ФК СН по NYHA, n (%)	13 (16,5)	67 (87)	0,001
I ФК СН по NYHA, n (%)	53 (67,1)	8 (10,4%)	0,001
II ФК СН по NYHA, n (%)	8 (10,1)	2 (2,6)	0,09
III ФК СН по NYHA, n (%)	5 (6,3)	0	0,04
ЖЭС, n за 24 часа	20789±12432	625±247	0,001
Устойчивая ЖТ, n (%)	17 (21,5)	0	0,001
Неустойчивая ЖТ, n (%)	51 (64,6)	0	0,001
Мономорфная ЖЭС/ЖТ, n (%)	75 (94,9)	2(2,6)	0,001
Полиморфная ЖЭС/ЖТ, n (%)	5 (6,3)	1(1,29)	0,1
ЖЭС/ЖТ, n (%)	27 (34,2)	0	0,001
ФВЛЖ, %	55±8	59±4	0,7
ИКД, n (%)	11 (13,9)	11 (13,9)	0,9

Как было продемонстрировано в ряде исследований, катетерная абляция желудочковых тахикардий из ВОЛЖ является безопасным и эффективным методом лечения [1, 9, 10]. Результаты нашего исследования сопоставимы с результатами ранее опубликованных работ. Так, например, F.Ouyang с соавторами продемонстрировали эффективность равную 100% после одной процедуры абляции у 15 пациентов. Однако в этом исследовании период наблюдения составил всего 9 месяцев [9].

В проведенном нами исследовании, точная локализация области желудочковых тахикардий с помощью навигационной системы и определение расстояния от устья коронарных артерий позволило эффективно и безопасно устранить аритмию у большинства пациентов данной группы.

В данном исследовании не проводился детальный анализ электрокардиографических особенностей пациентов с желудочковыми тахикардиями из СВ. Тем не менее, в данном исследовании для картирования и абляции использовалась навигационная система, что позволило достичь высокой эффективности оперативного вмешательства. Кроме того, длительный период наблюдения с большим количеством пациентов позволяет говорить об эффективности применяемых технологий.

где, ФК - функциональный класс, СН - сердечная недостаточность, NYHA - Нью-Йоркская ассоциация сердца, ЖЭС - желудочковая экстрасистолия, ЖТ - желудочковая тахикардия, ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка. ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор.

Таким образом радиочастотная катетерная абляция желудочковых тахикардий из синусов Вальсальвы является безопасным и высокоэффективным методом лечения пациентов на протяжении длительного периода наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

- Iwai S., Cantillon D., Kim R., et al. Right and Left Ventricular Outflow Tract Tachycardias: Evidence for a Common Electrophysiologic Mechanism // J Cardiovasc Electrophysiol; 17: 1052-1058.
- Aliot EM., Stevenson W., Calkins H., et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. Developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) // Heart Rhythm, 2009; 6 (6): 886-933.
- Kanagaratnam L, Tomassoni G, Schweikert R, et al. Ventricular tachycardias arising from the aortic sinus of valsalva: an under-recognized variant of left outflow tract ventricular tachycardia // J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1408 -1414.
- Seidl K, Schumacher B, Hauer B et al. Radiofrequency catheter ablation of frequent monomorphic ventricular ectopic activity // J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10: 924-34.
- Ventura R., Steven D., Klemm H., et al Decennial follow-up in patients with recurrent tachycardia originating from the right ventricular outflow tract: electrophysiologic characteristics and response to treatment // European Heart Journal (2007) 28, 2338-2345.
- Мамчур СЕ, Оферкин АИ, Петш АИ и другие. Отдаленные результаты радиочастотной абляции желудочковых аритмий у пациентов без структурной патологии сердца // Вестник Аритмологии 2010; № 61: 11-16.
- Мамчур СЕ, Хоменко ЕА, Чистюхин ОМ и другие. Быстрое картирование эктопических очагов в выводном отделе правого желудочка при помощи катетера «Lasso» // Вестник Аритмологии 2011; № 66: 19-22.
- Yakemoto M., Yoshimura H., Ohba Y., et al. Radiofrequency Catheter Ablation of Premature Ventricular Complexes From Right Ventricular Outflow Tract Improves Left Ventricular Dilatation and Clinical Status in Patients Without Structural Heart Disease // J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1259-65.
- Ouyang F., Fotuhi P., Ho SY., et al. Repetitive Monomorphic Ventricular Tachycardia Originating From the Aortic Sinus Cusp // J Am Coll Cardiol 2002; 39: 500-8.
- Stevenson WG, Soejima K. Catheter ablation for ventricular tachycardia // Circulation 2007; 115: 2750-2760.
- Friedman PL, Stevenson WG, Bittl JA, et al. Left main coronary artery occlusion during radiofrequency catheter ablation of idiopathic outflow tract ventricular tachycardia // Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20: 1185 (abstract).
- Yamada T., Murakami Y., Yoshida N., et al. Preferential Conduction Across the Ventricular Outflow Septum in Ventricular Arrhythmias Originating From the Aortic Sinus Cusp // J Am Coll Cardiol 2007; 50: 884-91.
- Rillig A., Meyerfeldt U., Birkemeyer R., et al. Catheter ablation within the sinus of Valsalva - A safe and effective approach for treatment of atrial and ventricular tachycardias // Heart Rhythm 2008; 5: 1265-127.

14. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root // Heart 2000;84: 670-3.
15. Takahashi N, Saikawa T, Oribe A, et al. Radiofrequency catheter ablation from the left sinus of Valsalva in a patient with idiopathic ventricular tachycardia // Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23: 1172-1175.
16. Pons M, Beck L, Leclercq F, et al. Chronic left main coronary artery occlusion: a complication of radiofrequency ablation of idiopathic left ventricular tachycardia // Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20: 1874-1876.
17. Yamada T., McElderry T., Doppalapudi H., et al. Idiopathic Ventricular Arrhythmias Originating From the Aortic Root Prevalence, Electrocardiographic and Electrophysiologic Characteristics, and Results of Radiofrequency Catheter Ablation // J Am Coll Cardiol 2008; 52: 139-47.
18. McAlpine WA. Heart and Coronary Arteries. New York, NY: Springer-Verlag, 1975.

ОТДАЛЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КАТЕТЕРНОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ ИЗ СИНУСОВ ВАЛЬСАЛЬВЫ

Э.А.Иваницкий, В.А.Сакович, Е.Б.Кропоткин, С.Н.Артеменко, В.В.Шабанов, Р.Т.Камиев, А.Г.Стрельников, И.Г.Стенин, Д.В.Елесин, А.Б.Романов, Е.А.Покушалов

С целью оценки эффективности и безопасности аблации желудочковых тахикардий (ЖТА), локализованных в области синусов Вальсальвы были проанализированы данные 79 последовательных пациентов, средний возраст которых составил $40,6 \pm 21,8$ лет, (в том числе 46 женщин) с частой, симптоматической желудочковой экстрасистолией (ЖЭС) или тахикардией (ЖТ). У 9 (11,4%) пациентов наблюдалась артериальная гипертензия и сахарный диабет ($n=2$; 2,5%). Среднее количество ЖЭС составило 20789 ± 12432 в сутки. Устойчивая ЖТ была зафиксирована у 17 (21,5%) пациентов. 11 (13,9%) пациентам был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор вследствие гемодинамически значимой ЖТ с синкопальными состояниями. Антиаритмическая терапия (ААТ) была неэффективна у 79 (100%) пациентов.

По данным стимуляционного картирования соответствие морфологии комплекса QRS первоначальной морфологии ЖЭС или ЖТ в 12-ти поверхностных отведениях было выявлено у 69 (87,3%) пациентов, у 9 (11,4%) пациентов в 11-ти отведениях и у 1 (1,3%) пациентов в 10-ти отведениях. Среднее количество РЧ воздействий составило $3,2 \pm 1,5$ со средним временем рентгеноскопии и продолжительностью процедуры $7,6 \pm 4,2$ минут и $59,5 \pm 12,6$ минут, соответственно. Общая ранняя эффективность аблации составила 97,5% (77 пациентов). Период наблюдения пациентов составил $46,6 \pm 9,4$ месяцев. С 2-мя (2,5%) пациентами не удалось связаться через 30 месяцев после операции. Общая эффективность оперативного лечения после одной процедуры аблации без ААТ составила 93,7% (74 пациента), а после повторных процедур - 96,2% (76 пациентов). Таким образом радиочастотная катетерная аблация желудочковых тахикардий из синусов Вальсальвы является безопасным и высокоэффективным методом лечения пациентов, что подтверждается в течение длительного периода наблюдения.

LATE ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF CATHETER RADIOFREQUENCY ABLATION OF VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIA FROM AORTIC SINUS

E.A. Ivanitsky, V.A. Sakovich, E.B. Kropotkin, S.N. Artemenko, V.V. Shabanov, R.T. Kamiev, A.G. Strelnikov, I.G. Stenin, D.V. Elesin, A.B. Romanov, E.A. Pokushalov

To assess effectiveness and safety of ablation of ventricular tachyarrhythmia located in the aortic sinus area, the data of 79 consecutive patients (including 46 women) aged 40.6 ± 21.8 years with frequent symptomatic ventricular premature contractions (VPC) or ventricular tachycardia (VT) were analyzed. Arterial hypertension was documented in 9 patients (11.4%); diabetes mellitus, in 2 subjects (2.5%). The daily incidence of VPCs was $20,789 \pm 12,432$. Sustained VT was documented in 17 patients (21.5%). Cardioverters-defibrillators were implanted to 11 patients (13.9%) due to hemodynamically significant VT with syncope. Antiarrhythmic therapy was ineffective in 79 patients (100%).

According to the data of stimulation mapping, a significant correlation of the QRS complex morphology with the initial morphology of PVC or VT in 12 surface leads was found in 69 patients (87.3%), in 11 leads was documented in 9 patients (11.4%), and in 10 leads, in 1 patient (1.3%). The number of radiofrequency applications was 3.2 ± 1.5 . The duration of fluoroscopy and of the procedure was 7.6 ± 4.2 min and 59.5 ± 12.6 min, respectively. The early total effectiveness of ablation was 97.5% (77 subjects). The patients were followed for 46.6 ± 9.4 months. Two patients (2.5%) were lost for follow-up 30 months after the procedure. The total effectiveness of the procedure after one procedure (without antiarrhythmic treatment) was 93.7% (74 patients), after repetitive procedures, 96.2% (76 patients). Thus, the radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia originating from aortic sinus is a safe and effective technique of treatment confirmed during the long-term follow-up.

ВИДЫ ФИБРОЗА И ЕГО РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В ПРЕДСЕРДИЯХ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И РЕВМАТИЗМА

ФГБУ «ФЦ сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова», Санкт-Петербург

С целью оценки площади и вида фиброза миокарда предсердий при фибрилляции предсердий исследованы 40 сердец, истории болезни и протоколы аутопсий больных ишемической болезнью сердца и ревматическим пороком сердца возрастом от 38 до 86 лет (22 мужчины и 18 женщин).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ревматизм, миокардит, фибрилляция предсердий, аутопсия, гистологическое исследование, фиброз, гиалиноз.

To assess the area and type of myocardial fibrosis in atrial fibrillation, studied were 40 hearts, hospital case reports, and autopsy reports of patients aged 38 86 years (22 men and 18 women) with coronary artery disease and rheumatic mitral valve disease.

Key words: coronary artery disease, rheumatic heart disease, myocarditis, atrial fibrillation, autopsy, histological study, fibrosis, hyalinosis.

В миокарде описывают крупно- и мелкоочаговый, диффузный, перимускулярный, периваскулярный кардиосклероз, плексиморфный «фиброз-оплетку» [1, 2]. Выделяют нежно- и грубоволокнистый склероз, а также гиалиноз. По этиологии различают постинфарктный, атеросклеротический, ангиогенный, постнекротический, миокардитический, кардиосклероз на фоне кардиомиопатий и миокардиодистрофий различного генеза.

Постинфарктный фиброз (постинфарктный рубец) в зависимости от размера инфаркта может быть крупно- или мелкоочаговым. После повторных, рецидивирующих и прогрессирующих инфарктов наблюдаются обширные рубцы разной локализации и протяженности, изолированные или соединяющиеся друг с другом. Такой же эффект «сливающихся» рубцовых полей дает гибернация (спячка) кардиомиоцитов. Группы мышечных волокон, находившихся во время ишемической катастрофы в состоянии гибернации, не подвергаются некрозу, поэтому в зонах рубцов остаются островки сохранившихся кардиомиоцитов. Обычно они претерпевают гипертрофию и жировую дистрофию, обусловленные гипоксией. Сливающиеся мелкие очаги фиброза можно увидеть и при адекватном, своевременном начатом лечении инфаркта: тромболитической терапии, стентировании и аортокоронарном шунтировании. При этом инфаркт может состоять из множества небольших типичных очажков в пределах бассейна одной артерии. Такая же картина может наблюдаться при инфаркте, развившемся вследствие тромбоэмболии, источником которой является пристеночный тромб с нестабильной бляшки [3]. Постинфарктный фиброз может развиваться и при миокардите в условиях тромбоза интрамуральных артерий. Эта ситуация характерна для миокардита, вызванного парвовирусом В19 [4].

Постнекротический крупноочаговый фиброз наблюдается в исходе ишемических и реперфузионных (геморрагических) некрозов миокарда, которые не увязаны с бассейном конкретной артерии и возникают в условиях запредельного дефицита кислорода во время операций на сердце в условиях искусственного крово-

обращения, например, при недостаточной перфузии кардиоплегического раствора через устья стенозированных коронарных артерий. Рубцы как исход ишемических и реперфузионных некрозов миокарда располагаются во всех отделах сердца [5].

Сочетание постнекротического и постинфарктного склероза наблюдается при атипичном инфаркте, состоящем из сливающихся участков коронарогенного и некоронарогенных некрозов различной давности и степени (последние включают метаболические некрозы), что бывает в основном у пожилых людей на фоне тяжелых заболеваний (злокачественные опухоли, сахарный диабет, вирусный гепатит, грипп и др.), которые могут привести к миоцитолиту сами по себе.

Миокардитический кардиосклероз - исход миокардитов, сопровождающихся деструкцией кардиомиоцитов и пролиферативными процессами в строме миокарда. Он чаще имеет диффузный, перимускулярный характер, выражается в мелкоочаговом фиброзе и плексиморфном «склерозе-оплетке» каждого мышечного волокна. Мелкоочаговый фиброз возникает в результате гибели небольших групп кардиомиоцитов. В случаях васкулитов и тромбозов артерий может возникнуть и крупноочаговый фиброз, а для ревматического мио-

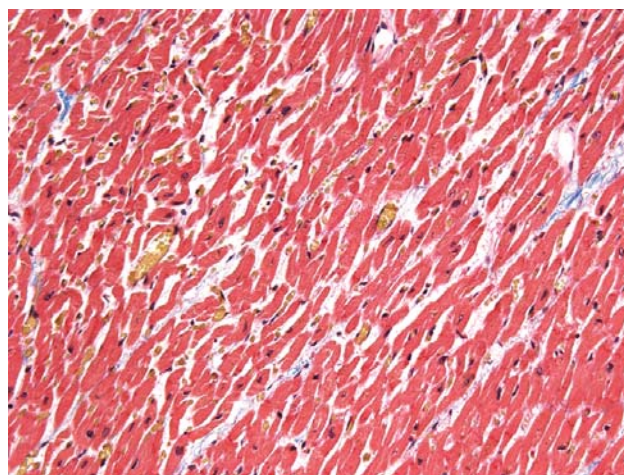


Рис. 1. Препарат больного ИБС без ФП. *Crista terminalis*. x100, окр. трихромом Массона. См. обложку.

кардита характерен еще и периваскулярный фиброз с образованием гиалинизированных муфт. В исходе ревматических гранулем около сосудов также появляются овальные или звездчатые рубчики [6, 7, 8].

При кардиомиопатиях фиброз может быть как диффузным, так и очаговым. Последний обычно является исходом присоединившегося миокардита. Для первичных кардиомиопатий характерен перимускулярный фиброз, «фиброз-оплетка». При миокардиодистрофиях встречается диффузный, перимускулярный, мелкоочаговый склероз (исход присоединившегося миокардита, например, при алкогольной миокардиодистрофии или при сахарном диабете). Ангиогенный фиброз считается характерным не только для ревматизма, васкулита, но и для ишемической болезни сердца (ИБС) с гипертонической болезнью.

Одним из исходов фиброза является хроническая сердечная недостаточность. В свою очередь при сердечной недостаточности происходит активация фибробластов с прогрессированием диффузного перимускулярного кардиосклероза. Кроме того, считается, что диффузный перимускулярный фиброз миокарда прогрессирует с возрастом [9].

К непосредственным механизмам фиброза относят: 1) гормональный с гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатoadреналовой, эндотелиновой систем, 2) гемодинамический с нагрузкой давлением, в частности, при повышении артериального давления, 3) воспалительный, 4) оксидативный стресс. Описана роль трансформирующего фактора роста фибробластов TGF β 1, серотонина, спиронолактона и других [14]. Все эти механизмы во многих случаях связаны. Нарушения ритма сердца - клиническое проявление фиброза миокарда. Наиболее распространенное из них - фибрилляция предсердий (ФП). Поэтому целью исследования явилась оценка площади и вида фиброза миокарда предсердий при фибрилляции предсердий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования послужили 40 сердец, истории болезни и протоколы аутопсий больных ИБС и ревматическим пороком сердца возрастом от 38 до 86 лет (22 мужчины и 18 женщин). Были выделены 5 групп больных. Первую группу составили пациенты с

ИБС без ФП (10 больных, средний возраст 68 \pm 10 лет). У 7 из них был острый инфаркт миокарда, у 3 - тромбоэмболия легочной артерии, у 10 - хроническая сердечная недостаточность, у 8 - артериальная гипертензия и у 3 - сахарный диабет. Во вторую группу вошли пациенты с ИБС и пароксизмальной ФП (10 больных, средний возраст 68 \pm 10 лет). У 8 из них был острый инфаркт миокарда, у 2 - пневмония, у 9 - хроническая сердечная недостаточность, у 9 - артериальная гипертензия, у 1 - сахарный диабет. Третья группа была представлена пациентами с ИБС и постоянной ФП (10 больных, средний возраст 68 \pm 10 лет). У 5 больных данной группы был острый инфаркт миокарда, у 4 - тромбоэмболия легочной артерии, у 1 - инсульт, у 10 - хроническая сердечная недостаточность, у 8 - артериальная гипертензия, у 4 - сахарный диабет.

Пациенты с митральным ревматическим пороком сердца и пароксизмальной ФП (5 больных, средний возраст 53 \pm 9 лет) составили четвертую группу. У 2 из них была тромбоэмболия легочной артерии, у 1 - инсульт, у 5 - хроническая сердечная недостаточность, у 1 пневмония. В этой группе не было пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ИБС. Наконец, в пятую группу вошли пациенты с митральным ревматическим пороком сердца с постоянной ФП (5 больных, средний возраст 59 \pm 7 лет). У 1 из этих пациентов была тромбоэмболия легочной артерии, у 2 - кровотечение, у 1 - пневмония, у 5 - хроническая сердечная недостаточность, у 1 - артериальная гипертензия. В этой группе также не было пациентов с сахарным диабетом и ИБС. Больные с ИБС не были подвергнуты аортокоронарному шунтированию, стентированию и тромболитической терапии. Шесть больных с ревматизмом перенесли протезирование митрального клапана.

После исследования коронарных артерий, включая предсердные ветви правой артерии и ствола левой артерии, вскрытия сердца по току крови, для гистологического исследования сердца забирались: 1) стенка правого предсердия в зоне *crista terminalis*, 2) пучок Бахмана, 3) стенка левого предсердия между устьями верхних легочных вен, 4) стенка левого предсердия между устьями нижних легочных вен, 5) стенка левого предсердия на середине расстояния между устьями верхних и нижних легочных вен. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином

Таблица 1.

Распространенность различных видов фиброза (в баллах) в различных участках предсердий при ИБС и ревматизме с фибрилляцией предсердий

	Мелкоочаговый		Периваскулярный		Перимускулярный		«Фиброз-оплетка»	
	ИБС	Ревматизм	ИБС	Ревматизм	ИБС	Ревматизм	ИБС	Ревматизм
ПП	2	3	2	2	3	3	2	3
ПБ	2	2	2	2	3	3	2	3
ЛП _{НЛВ}	2	3	2	2	3	3	2	3
ЛП _{НВЛВ}	2	2	2	2	3	3	2	3
ЛП _{ВЛВ}	2	2	2	2	3	3	3	3

здесь и далее, ПП - правое предсердие, ПБ - пучок Бахмана, ЛП_{НЛВ}, ЛП_{НВЛВ} и ЛП_{ВЛВ} - левое предсердие между нижними, нижними и верхними, а также между верхними легочными венами, соответственно

и эозином, по ван Гизону, трихромом по Массону (Bio-optica, Италия) с докрашиванием ядер гематоксилином. В каждом срезе предсердий оценивался вид фиброза и его распространенность в баллах (от 0 до 4). В 10 полях зрения при увеличении 200 с помощью анализатора изображения Leica Microsystems

Qwin V3 Professional (Германия) вычислялась относительная площадь фиброза в процентах от общей площади препарата. С помощью программы SPSS Statistics 10 относительные площади фиброза и распространенность каждого его вида сравнивались в 5 группах и при разных локализациях в предсердиях.

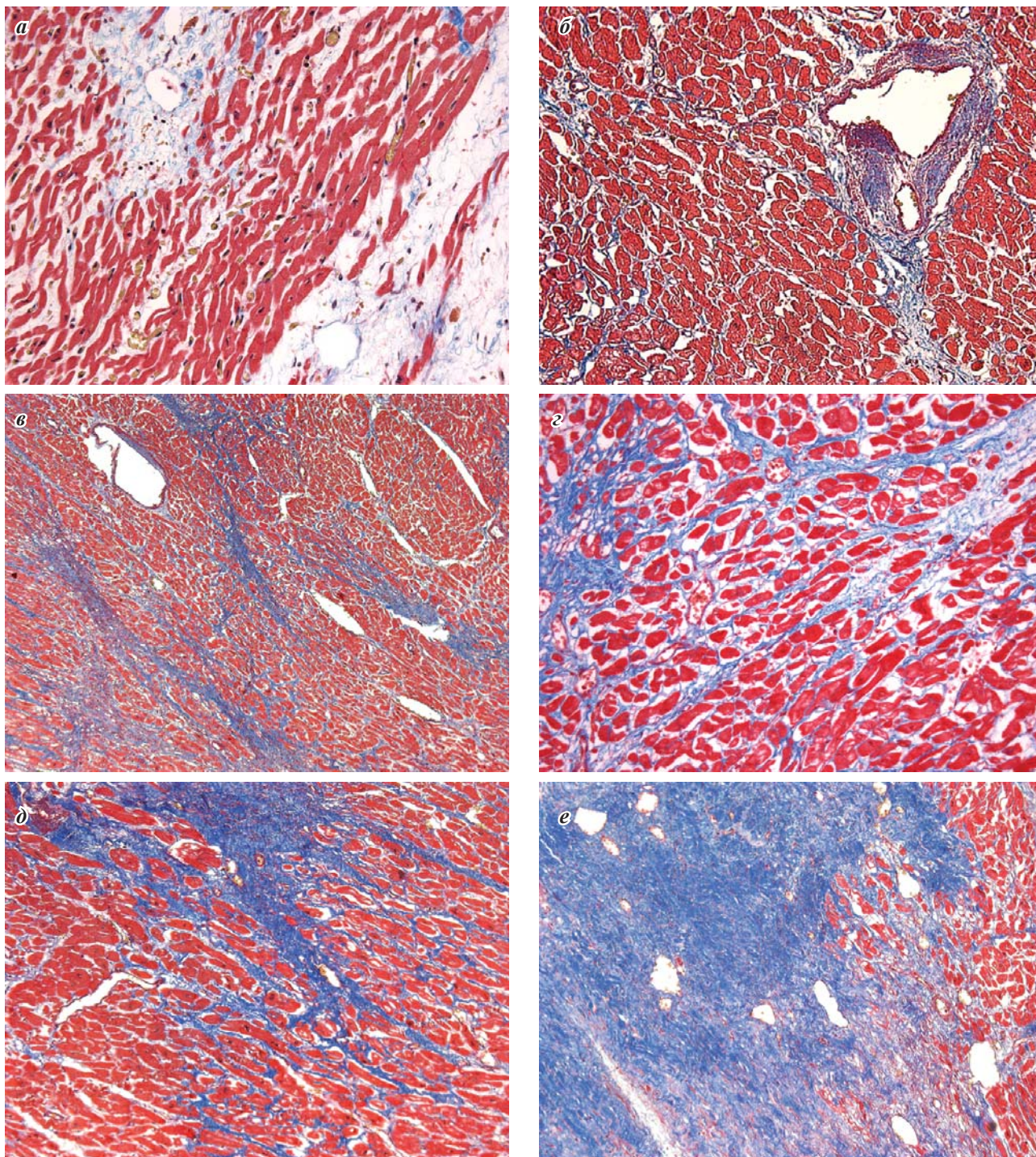


Рис. 2. Препараты больных ИБС окр. трихромом Массона: а) с пароксизмальной ФП - периваскулярный нежнволоконистый фиброз стенки левого предсердия между нижними легочными венами (окрашен синим цветом), x 100; б) с пароксизмальной ФП - периваскулярный нежнволоконистый фиброз стенки левого предсердия между нижними легочными венами (окрашен синим цветом), x 100; в) с пароксизмальной ФП - перимускулярный диффузный кардиосклероз crista terminalis, x 100; г) с пароксизмальной ФП - нежнволоконистый «фиброз-оплетка» каждого кардиомиоцита стенки левого предсердия между нижними легочными венами (окрашен синим цветом), x 200; д) с постоянной ФП - мелкоочаговый и перимускулярный кардиосклероз пучка Бахмана (окрашен синим), x 100; е) с постоянной ФП - мелкоочаговый и перимускулярный кардиосклероз crista terminalis (окрашен синим), x 100. См. цветную вклейку.

Статистически достоверными различиями между группами считались различия при $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Стадия и степень (распространенность) атеросклероза, количество стенозов коронарных артерий в 3 группах ИБС не различались. В группе без ФП стенозирующий атеросклероз правой артерии сердца определили у 2 больных, ствола левой артерии сердца - у 1 (в зонах отхождения предсердных ветвей). В группе с пароксизмальной ФП стенозирующий атеросклероз с атероматозом правой артерии сердца диагностировали у 1 пациента, стенозирующий атеросклероз ствола левой артерии сердца - у 2. В группе с постоянной ФП стенозирующий атеросклероз с атероматозом правой артерии сердца был обнаружен у 2 больных, стенозирующий атеросклероз с тромбозом ствола левой артерии сердца - у 1. Стенозов и атеросклеротических изменений предсердных ветвей коронарных артерий не определялось ни в одной из групп.

Гистологическое исследование предсердий при ИБС без ФП выявило незначительный периваскулярный фиброз (1-2 балла), равномерно распределенный во всех изучаемых отделах (рис. 1). При этом относительная площадь фиброза была от 5 до 8%. В группах

ИБС с пароксизмальной и постоянной ФП был выявлен мелкоочаговый, периваскулярный, перимускулярный и «фиброз-оплетка» (табл. 1, рис. 2, 3). Причем при постоянной ФП относительная площадь фиброза во всех изучаемых зонах предсердий была статистически достоверно выше, чем при ИБС без ФП, а в пучке Бахмана, между верхними и нижними легочными венами, а также между верхними легочными венами - достоверно выше, чем при пароксизмальной ФП (табл. 2). Суммарная группа ИБС с пароксизмальной и постоянной ФП достоверно отличалась от группы без ФП по площади фиброза во всех участках предсердий. Больные с пароксизмальной ФП характеризовались нежно-волоконистым фиброзом (рис. 3).

У больных с ревматизмом стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, в т.ч. предсердных артерий, выявлено не было. В группах ревматизма с пароксизмальной и постоянной ФП, также как и при ИБС, определялся мелкоочаговый, периваскулярный, перимускулярный фиброз и «фиброз-оплетка» (рис. 4). При этом полуколичественный метод с оценкой распространенности каждого вида фиброза определил, что средний балл распространенности «фиброза-оплетки» в 4 из 5 локализаций выше, чем в группе ИБС. Коллагеновые волокна были более грубые и плотные, часто гиалинизированы. В группе ревматизма с постоянной ФП относительная площадь фиброза была достоверно выше, чем в группе ИБС с пароксизмальной ФП в пучке Бахмана, crista terminalis, между нижними и верхними и между верхними легочными венами. Относительная площадь фиброза при постоянной ФП также достоверно отличалась от таковой и при пароксизмальной ФП в правом предсердии, между нижними, нижними и верхними легочными венами. В зоне между верхними и нижними легочными венами группа ревматизма с постоянной ФП достоверно отличалась от группы ИБС с постоянной ФП ($p = 0,02$). Площадь

Относительная площадь фиброза в различных участках предсердий при ИБС и ревматизме с фибрилляцией предсердий

	Группы обследуемых				
	1 (n=10)	2 (n=10)	3 (n=10)	4 (n=5)	5 (n=5)
ПП	8±5	23±13	33±16*	20±3*	49±5*†‡‡
ПБ	8±4	14±8	36±9*‡	22±7*	42±9*†
ЛП _{НЛВ}	5±3	17±16	34±16*	22±1*	51±8*‡‡
ЛП _{НВЛВ}	6±3	18±11	32±12*‡	22±6*	53±9*†‡‡
ЛП _{ВЛВ}	7±5	14±5	30±13*‡	19±2*	33±11*†

где, * $p < 0,001$ в сравнение с группой ИБС без ФП, ‡ $p < 0,05$ между группами ИБС с ФП, † $p < 0,05$ между группами ИБС с пароксизмальной ФП и ревматизма с постоянной ФП, ‡‡ $p < 0,05$ между группами ревматизма

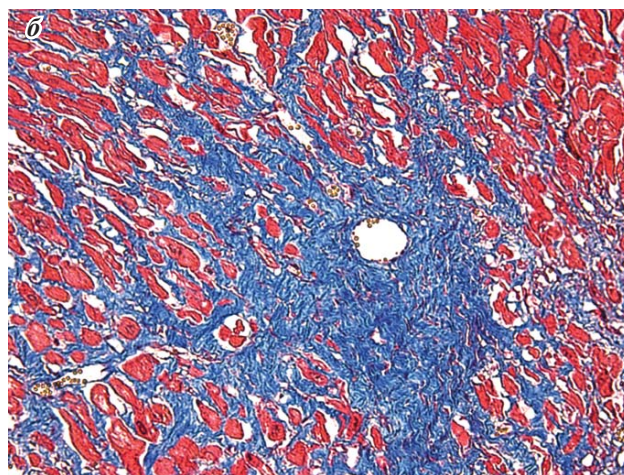
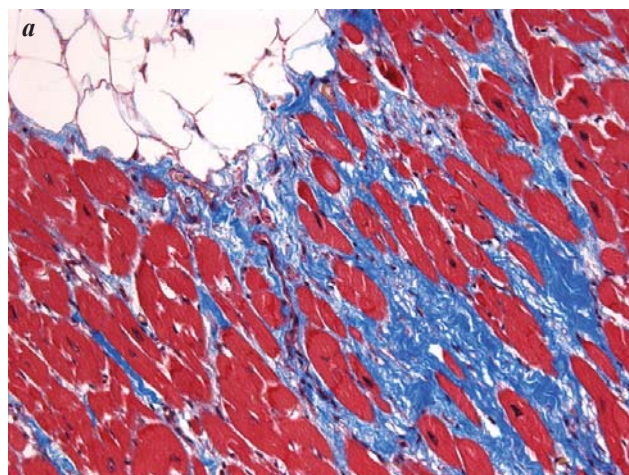


Рис. 3. Препараты больных ИБС с постоянной ФП окр. трихромом Массона: а) перимускулярный фиброз crista terminalis (окрашен синим), $\times 200$; б) периваскулярный грубоволокнистый фиброз crista terminalis (окрашен синим цветом), $\times 100$. См. цветную вклейку.

кардиосклероза в группах ревматизма с постоянной и пароксизмальной ФП была достоверно выше, чем при ИБС без ФП во всех исследуемых участках.

При сопоставлении суммарной группы ИБС с пароксизмальной и постоянной ФП с суммарной группой ревматизма с пароксизмальной и постоянной ФП статистически достоверных различий относительной площади фиброза по какой-либо локализации фиброза не было выявлено, тем не менее, в целом по площади фиброза группа ИБС с ФП достоверно отличалась от группы ревматизма ($p=0,008$). Площадь фиброза в предсердиях при ревматизме была выше.

Статистически достоверной разницы между 5 группами по возрасту больных обнаружено не было. Таким образом, при ФП, как на фоне ревматизма, так и на фоне ИБС, наблюдается мелкоочаговый, периваскулярный, перимускулярный кардиосклероз и «фиброз-оплетка». При этом последний вид фиброза более выражен при ревматизме. У больных с ФП суммарная относительная площадь кардиосклероза в предсердиях достоверно выше при ревматизме, чем при ИБС.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате морфометрического исследования было доказано, что больные с ИБС с ФП достоверно отличаются от больных без ФП наличием выраженного фиброза. При этом достоверных различий групп по возрасту, степени и распространенности атеросклероза коронарных артерий, наличию сердечной недостаточности выявлено не было. Наличие мелкоочагового, перимускулярного кардиосклероза, а главное, «фиброза-оплетки», с нашей точки зрения, является еще одним свидетельством в пользу перенесенного или хронического миокардита, т.е. хронического воспаления сердечной мышцы, о чем пишут многие авторы [15, 16, 17, 18, 19]. Некоторые исследователи при ФП в миокарде находят антигены кардиотропных вирусов, которые могут вызывать этот хронический миокардит [20]. По-видимому, именно воспаление является ведущим механизмом в прогрессии кардиосклероза при ФП, в чем убеждает совпадение видов фиброза в группах пациентов с ИБС и ревматизмом. P.G. Platonov и соавторы в своей работе убедительно доказывают этот факт и утверждают, что распространенность фиброза зависит от тяжести и продолжительности ФП [21].

Ожидаемой явилась большая распространенность плексиморфного «фиброза-оплетки» при ревматизме по сравнению с ИБС. Очевидно, этот вид фиброза является самым неблагоприятным в плане проведения электрического импульса и наряду с «огрубением» и гиалинозом коллагеновых волокон, объясняет низкую эффективность аблации при ФП у больных с ревматизмом. Отсутствие различий между исследованными группами по возрасту и наличию сердечной недостаточности убеждает нас в том, что возраст, равно как и недостаточность кровообращения, не являются определяющими факторами развития фиброза в предсердиях, как было установлено ранее [22, 23, 24]. К тому же некоторые авторы в схему механизмов прогрессирования кардиосклероза с возрастом включают воспаление [25].

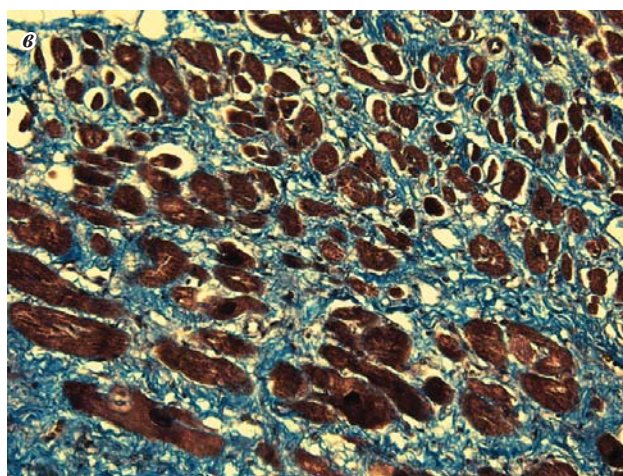
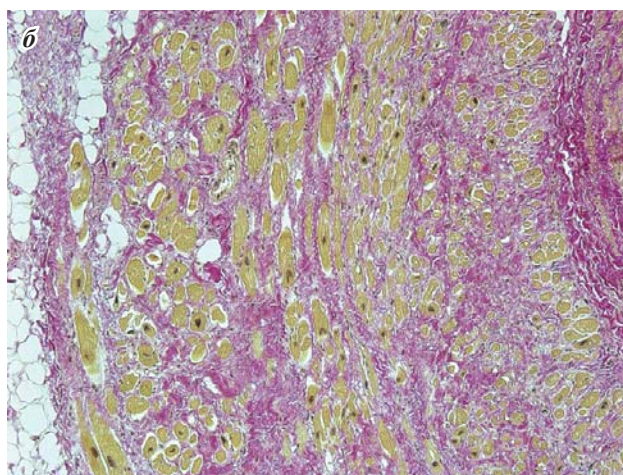
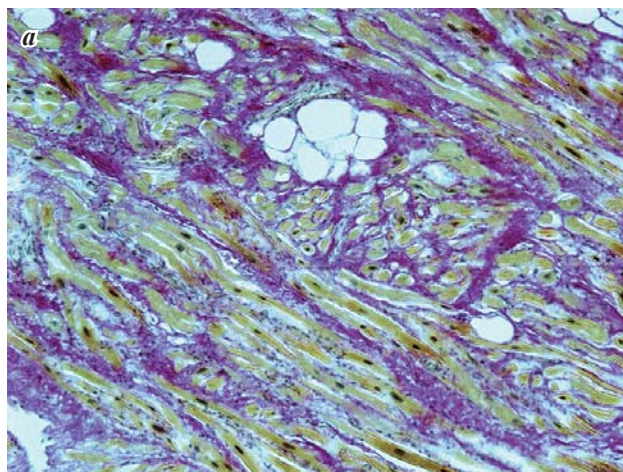


Рис. 4. Препараты больных ревматизмом с постоянной ФП: а) периваскулярный, диффузный, грубоволокнистый, перимускулярный кардиосклероз, «фиброз-оплетка» с гиалинозом коллагеновых волокон стенки левого предсердия (ЛП) между нижними легочными венами (ЛВ), темно-розовое окрашивание, x 200, окр. по ван Гизону; б) периваскулярный, диффузный, грубоволокнистый, перимускулярный кардиосклероз, «фиброз-оплетка» с гиалинозом коллагеновых волокон стенки между верхними ЛВ, темно-розовое окрашивание, x 200, окр. по ван Гизону, в) диффузный, грубоволокнистый, перимускулярный кардиосклероз, «фиброз-оплетка» с гиалинозом коллагеновых волокон стенки ЛП между верхними ЛВ, синее окрашивание, x 200, окр. трихромом Массона. См. цветную вклейку.

Маловероятным представляется объяснение мелкоочагового фиброза при ФП на фоне ИБС как исхода мелкоочаговых инфарктов или инфарктов в результате лечения, так как аортокоронарное шунтирование, стентирование и тромболитическая терапия в наших случаях не применялись, а по тяжести, распространенности атеросклероза и стенозов коронарных артерий группы ИБС без ФП и с ФП не различались.

Таким образом, при ФП, как на фоне ревматизма, так и на фоне ИБС, в предсердиях наблюдается мелкоочаговый и диффузный, периваскулярный и перимускулярный кардиосклероз, а также «фиброз-оплетка». При этом последний вид фиброза более выражен при ревматизме. Больные с ревматизмом отличаются также более распространенным, грубоволокнистым фиброзом и гиалинозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрикосов А.И. Частная патологическая анатомия. Сердце и сосуды. М.-Ленинград: «Медгиз» 1940; 570.
2. Аминева Х.К., Митрофанова Л.Б. Номенклатура и атлас гистопатологии миокарда. Пособие для врачей под ред. проф. Г.Б. Ковальского. Санкт-Петербург. 1994; 8.
3. Митрофанова Л.Б., Аминева Х.К. Ишемическая болезнь сердца (рабочие стандарты патологоанатомического исследования). СПб ГУЗ «ГПАБ». 2007; 61.
4. Mahrholdt H., Wagner A., Deluigi C. et al. Presentation, Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis // *Circulation*. 2006; 114: 1581-90.
5. Митрофанова Л.Б., Аминева Х.К., Александров К.Ю., Гордеев М.Л. Морфологическая диагностика ишемической болезни сердца и осложнений корригирующих операций. Пособие для врачей под ред. проф. Г.Б. Ковальского. Санкт-Петербург. 1999; 50.
6. Струков А.И., Бегларян А.Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. М.: гос. изд. мед. лит. 1963; 322.
7. Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia. 1988; 1200.
8. Митрофанова Л.Б., Карев В.Е. Миокардиты Стандарты морфологической диагностики при аутопсии и эндомикардиальной биопсии. СПб. 2010; 50.
9. Целуйко В.И., Дмитриев С.Ю. Роль интерстициального фиброза как предиктора возникновения фибрилляции предсердий. Медицина неотложных состояний. 2007; 3 (10): 124-126.
10. Everett IV T.H., Olgin J.E. Atrial fibrosis and the mechanisms of Atrial Fibrillation // *Heart Rhythm*. 2007;4(3 Suppl):24-27
11. Friedrichs K., Baldus S., Klinke A. Fibrosis in Atrial Fibrillation - Role of Reactive Species and MPO // *J Mol Cell Cardiol*. 2010; 48(3): 461-467.
12. Nguyen B.L., Fishbein M.C., Chen L. S. et al. Histopathological Substrate for Chronic Atrial Fibrillation in Humans // *Heart Rhythm*. 2009; 6(4): 454-460.
13. R.C., Sheikh F. Extracellular Matrix Remodeling in Atrial Fibrosis: Mechanisms and Implications in Atrial Fibrillation // *J. Mol Cell Cardiol*. 2010; 48(3): 461-467.
14. Wang Z., Lu Y., Yang B. MicroRNAs and atrial fibrillation: new fundamentals // *Cardiovasc Res* 2011; 89:710-721.
15. Frustaci A., Chimenti C., Belloci F. et al. Histological Substrate of Atrial Biopsies in Patients with Lone Atrial Fibrillation // *Circulation*. 1997; 96:1180-1184.
16. Psychari S.N., Apostolou T.S., Sinos L. et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation // *Am J Cardiol*. 2005; 95: 764-767.
17. Chen M.-Ch., Chang J.-P., Liu W.-H. et al. Increased inflammatory cell infiltration in the Atrial Myocardium of Patients with Atrial Fibrillation // *Am J Cardiol*. 2008; 102:861-865.
18. Nakamura Y., Nakamura K., Fukushima-Kusano K. et al. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis // *Thromb Res*. 2003; 111: 137-142.
19. Yamashita T., Sekiguchi A., Iwasaki Y. et al. Recruitment of Immune Cells across Atrial Endocardium in Human Atrial Fibrillation // *Circ J*. 2010; 74:262-270.
20. Митрофанова Л.Б., Ковальский Г.Б. Морфологические изменения миокарда при фибрилляции предсердий // *Арх. Патологии*. 2011; 73 (6):10-15.
21. Platonov P.G., Mitrofanova L.B., V. Orshanskaya, S.Yen Ho. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age // *J Am College of Cardiol*. 2011; 158 (21): 2226-2232.
22. Gramley F., Lorenzen J., Knackstedt Ch. et al. Age-related atrial fibrosis // *Age (Dordr)*. 2009; 31(1): 27-38.
23. Burkauskienė A., Mackiewicz Z., Virtanen I., Kontinen YT. Age-related changes in myocardial nerve and collagen networks of the auricle of the right atrium // *Acta Cardiol*. 2006; 61(5): 513-8.
24. Debessa G.C.R., Maiffrino M.L.B., de Souza R.R. Age related changes of the collagen network of the human heart // *Mech Ageing Dev*. 2001; 122(10):1049-58.
25. Biernacka A., Frangogiannis N.G. Aging and Cardiac Fibrosis // *Aging Dis*. 2011; 2(2): 158-173.

ВИДЫ ФИБРОЗА И ЕГО РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В ПРЕДСЕРДИЯХ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И РЕВМАТИЗМА

Л.Б.Митрофанова

С целью оценки площади и вида фиброза миокарда предсердий при фибрилляции предсердий (ФП) исследованы 40 сердец, истории болезни и протоколы аутопсий больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и митральным ревматическим пороком (МРП) сердца возрастом от 38 до 86 лет (22 мужчины и 18 женщин). Были выделены 5 групп больных. Первую группу составили пациенты с ИБС без ФП (10 больных, средний возраст 68±10 лет). Во вторую группу вошли пациенты с ИБС и пароксизмальной ФП (10 больных, средний возраст 68±10 лет).

Третья группа была представлена пациентами с ИБС и постоянной ФП (10 больных, средний возраст 68 ± 10 лет). Пациенты с МРП сердца и пароксизмальной ФП (5 больных, средний возраст 53 ± 9 лет) составили четвертую группу, а с постоянной ФП (5 больных, средний возраст 59 ± 7 лет) - пятую. Для гистологического исследования сердца забирались: 1) стенка правого предсердия в зоне *crista terminalis*, 2) пучок Бахмана, 3) стенка левого предсердия между устьями верхних легочных вен, 4) стенка левого предсердия между устьями нижних легочных вен, 5) стенка левого предсердия на середине расстояния между устьями верхних и нижних легочных вен. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, по ван Гизону, трихромом по Массону (Bio-optica, Италия) с докрасиванием ядер гематоксилином. В каждом срезе предсердий оценивался вид фиброза и его распространенность в баллах (от 0 до 4).

При ИБС без ФП был выявлен незначительный периваскулярный фиброз (1-2 балла), равномерно распределенный во всех изучаемых отделах, относительная площадь фиброза была от 5 до 8%. В группах ИБС с пароксизмальной и постоянной ФП был выявлен мелкоочаговый, периваскулярный, перимускулярный и «фиброз-оплетка». При постоянной ФП относительная площадь фиброза во всех изучаемых зонах предсердий была статистически достоверно выше, чем при ИБС без ФП. Суммарная группа ИБС с ФП достоверно отличалась от группы без ФП по площади фиброза во всех участках предсердий. В группах ревматизма с пароксизмальной и постоянной ФП определялся мелкоочаговый, периваскулярный, перимускулярный фиброз и «фиброз-оплетка». При сопоставлении суммарных групп ИБС с ФП и ревматизма с ФП выявлены достоверные различия по площади фиброза ($p=0,008$). Площадь фиброза в предсердиях при ревматизме была выше. Таким образом, при ФП, как на фоне ревматизма, так и на фоне ИБС, в предсердиях наблюдается мелкоочаговый и диффузный, периваскулярный и перимускулярный кардиосклероз, а также «фиброз-оплетка». При этом последний вид фиброза более выражен при ревматизме. Больные с ревматизмом отличаются также более распространенным, грубоволокнистым фиброзом и гиалинозом.

TYPES OF FIBROSIS AND ITS PREVALENCE IN ATRIA DURING ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND RHEUMATIC HEART DISEASE

L.B. Mitrofanova

To assess the area and type of myocardial fibrosis in atrial fibrillation (AF), studied were 40 hearts, hospital case reports, and autopsy reports of patients with coronary artery disease (CAD) and rheumatic mitral valve disease (RMVD) aged 38-86 years (22 men and 18 women). Five groups of patients were identified. Group I consisted of 10 patients aged 68 ± 10 years with CAD, but without AF. Group II consisted of 10 patients aged 68 ± 10 years with CAD and paroxysmal AF. Group III included 10 patients aged 68 ± 10 years with CAD and permanent AF. The patients with RMVD and paroxysmal AF (5 patients aged 53 ± 9 years) constituted Group IV and those with RMVD and permanent AF (5 patients aged 59 ± 7 years), Group V. For the histological study, the following structures were collected: 1) the right atrium wall in the area of *crista terminalis*, 2) Bachmann bundle, 3) the left atrium wall between the ostia of upper pulmonary veins, 4) the left atrium wall between the ostia of lower pulmonary veins, and 5) the left atrium wall in the middle between the ostia of upper and lower pulmonary veins. Hematoxylin eosin stain, Van Gieson's stain, and Masson's trichrome stain with additional hematoxylin stain (Bio-optica, Italy) of paraffin cuts were performed. In each atrial cut, the fibrosis type and its extent (0 through 4 points) were assessed.

In the patients with CAD without AF, a mild perivascular fibrosis was revealed (1-2 points) evenly distributed in all studied areas, the relative fibrosis area was 5-8%. In patients with CAD and paroxysmal and permanent AF, the microfocal, perivascular, perimuscular fibrosis, and "armour fibrosis" were found. In case of permanent AF, the relative fibrosis area in all studied zones was statistically significantly more pronounced than in the coronary patients without AF. The consolidated group of patients with CAD and AF significantly differed from the CAD patients without AF by the fibrosis area in all atrial zones. In patient groups with rheumatic heart disease and permanent AF, the microfocal, perivascular, perimuscular fibrosis, and "armour fibrosis" were found, as well. When comparing the consolidated groups with CAD and AF and RMVD and AF, significant difference in the fibrosis area was shown ($p=0.008$). The extent of atrial fibrosis was more significant in the rheumatic patients.

Thus, in AF at the background of both AF and rheumatic heart disease, the microfocal, diffuse, perivascular, perimuscular fibrosis, and "armour fibrosis" are observed. The latter type of fibrosis is more pronounced in rheumatic subjects. The rheumatic patients are also characterized by a more disseminated coarse-fibred fibrosis and hyalinosis.

Э.А.Иваницкий¹, В.А.Сакович¹, Е.Б.Кропоткин¹, С.Н.Артеменко²,
В.В.Шабанов², Р.Т.Камиев², А.Г.Стрельников², И.Г.Стенин²,
Д.В.Елесин², А.Б.Романов², Е.А.Покушалов²

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АБЛАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ ИЗ ОБЛАСТИ МИТРАЛЬНО-АОРТАЛЬНОГО КОНТАКТА И МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Красноярск,

²ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени Е.Н.Мешалкина» МЗ РФ

С целью оценки эффективности и безопасности аблации симптомных желудочковых тахикардий, локализованных в области митрально-аортального контакта и фиброзного кольца митрального клапана обследованы и прооперированы у 21 пациент в возрасте 44,2±19,4 лет.

Ключевые слова: выходной отдел левого желудочка, митрально-аортальный контакт, фиброзное кольцо митрального клапана, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, электрокардиография, радиочастотная катетерная аблация.

To assess effectiveness and safety of ablation of symptomatic ventricular tachyarrhythmia located in the area of mitral-aortic contact and mitral valve fibrous ring, 21 patients aged 44.2±19.4 years were examined and surgically treated.

Key words: left ventricle outflow tract, mitral-aortic contact, fibrous ring of mitral valve, ventricular premature contractions, ventricular tachycardia, electrocardiography, radiofrequency catheter ablation.

У пациентов без структурной патологии сердца желудочковые тахикардии (ЖТА) чаще локализируются в выходном отделе правого (ВОПЖ) или левого желудочков (ВОЛЖ) [1-5]. Радиочастотная аблация (РЧА) желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) и желудочковой тахикардии (ЖТ) является высокоэффективным методом лечения пациентов с данной локализацией тахикардий [6-9]. Тем не менее, ЖЭС/ЖТ, возникающие из «специфических» анатомических структур могут вызывать сложности при картировании и аблации. Морфология комплекса QRS на поверхностной ЭКГ при ЖЭС/ЖТ из выходных отделов ПЖ или ЛЖ может иметь сходство по ряду показателей вследствие их близкого анатомического расположения [5, 10-12]. ЖТА из области митрально-аортального контакта (МАК) и фиброзного кольца митрального клапана (МК) встречаются достаточно редко и имеют ряд электрокардиографических (ЭКГ) особенностей [10, 13]. Таким образом, целью данного проспективного наблюдательного исследования явилась оценка эффективности, и безопасности аблации желудочковых тахикардий, локализованных в области митрально-аортального контакта и фиброзного кольца митрального клапана.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с мая 2007 по май 2013 года, были проанализированы данные 132 последовательных пациентов с ЖТА из ЛЖ. ЖЭС/ЖТ из области МК и МАК выявлены у 21 (15,9%) пациента. У всех пациентов отмечалось наличие частой, симптоматической ЖЭС и/или пароксизмов ЖТ при неэффективности антиаритмической терапии (ААТ), что явилось показаниями к

оперативному лечению [14]. ЖЭС/ЖТ были представлены морфологией блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ; рис. 1) с переходной зоной преимущественно в отведениях V1-V2. Пациенты со структурной патологией сердца были исключены из исследования. Как частая ЖЭС расценивалась при количестве более 5000 по данным 24-часового холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ.

Пациентам было выполнено стандартное электрофизиологическое исследование, а так же активационное картирование с помощью навигационной системы CARTO (Biosense Webster) [8, 15]. Стимуляционное картирование выполнялось при отсутствии частых ЖЭС или безуспешной индукции ЖТ. Коронарография выполнялась в правой и левой косых проекциях у пациентов с ЖЭС/ЖТ из области МАК. Радиочастотные воздействия выполнялись с помощью орошаемого электрода (NaviStar ThermoCool; Biosense Webster) со стандартными параметрами. Отдаленная эффективность оценивалась через 36 месяцев после оперативного вмешательства.

Статистический анализ

Результаты представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение или как абсолютные значения и проценты. Количественные данные сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Качественные признаки сравнивались на основании метода χ^2 . Метод Каплан-Майера был использован для определения эффективности, и рассчитывался как процент отсутствия желудочковых тахикардий. Значение $p < 0,05$ считалось статистически достоверным. Все статистические расчеты проводились с использованием версии программного обеспечения STATA 12.1 (StataCorp, Texas, USA).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Локализация ЖЭС/ЖТ из МАК и МК встречалось у 9 (42,8%) и 12 (57,2%) из 21 пациента, соответственно. Средний возраст пациентов составил $44,2 \pm 19,4$ лет. 19 (90,5%) пациентов имели симптомы сердечной недостаточности (СН) по NYHA. Жалобы на сердцебиение и одышку при физической нагрузке являлись наиболее частыми симптомами перед оперативным лечением ($n=17$; 80,1% и $n=8$; 38,1%, соответственно). Синкопе было зарегистрировано у 1 (4,8%) пациента. Среднее количество ЖЭС по данным дооперационного 24-часового ХМЭКГ составило 18946 ± 10948 . Устойчивые ЖТ были зафиксированы у 4 (19%) пациентов. У 20 (95,2%) пациентов ЖЭС/ЖТ носила мономорфный характер. Кардиовертер-дефибрилятор был имплантирован 2 (9,5%) пациентам до оперативного вмешательства. Медикаментозная терапия была неэффективна у 21 (100%) пациента и включала в себя прием бета-блокаторов или согалолола ($n=7$; 33,3% и $n=4$; 19%, соответственно), пропафенона или этагизизна ($n=1$; 4,8% и $n=4$; 19%, соответственно), амиодарона ($n=4$; 19%) или комбинации ААП ($n=1$; 4,8%).

Электрокардиографические данные пациентов

По локализации источника эктопии, пациенты с ЖЭС/ЖТ из МК были разделены на 3 группы: передне-латеральная часть МК ($n=7$; 58%), задняя часть МК ($n=2$; 16,7%) и задне-септальная часть МК ($n=3$; 14,3%). У всех пациентов данной группы во время ЖЭС/ЖТ комплекс QRS имел морфологию БПНПГ с обязательным наличием зубца S в отведении V6. Ширина комплекса QRS составила в среднем 153 ± 9 мс (диапазон 132-192 мс) при интервале сцепления 485 ± 85 мс (диапазон 345-580 мс). У всех пациентов, переходная зона наблюдалась в отведениях V1-V2, в том числе, у 10 (83,3%) пациентов в отведении V1 и у 2 (16,7%) пациентов в отведении V2. У всех пациентов (100%) наблюдался монофазный зубец R или Rs в отведениях с V2 по V6, а зубец R(r) присутствовал в отведении V6.

У пациентов с локализацией ЖЭС/ЖТ в области передне-латеральной части МК, полярность комплекса QRS была всегда положительна в нижних отведениях и отрицательная в I отведении и aVL. Напротив, у пациентов с локализацией ЖЭС/ЖТ в области задней и задне-септальной части МК, полярность QRS была отрицательная в нижних отведениях и положительная в I отведении и aVL. У всех пациентов с локализацией ЖЭС/ЖТ в области задней части МК комплекс QRS был представлен зубцами Rs в I отведении и зубцом R в отведении V1. Однако у пациентов с ЖЭС/ЖТ из задне-септальной части МК комплекс QRS всегда был представлен монофазным зубцом R в I отведении и отрицательным компонентом (qR, qf, rS, rs, QS) в отведении V1 (табл. 1).

Переходная зона для пациентов с ЖЭС/ЖТ из МАК находилась в отведениях V1 или V2. Так же у всех пациентов данной группы определялся монофазный зубец R без зубца S во всех грудных отведениях. Ширина комплекса QRS составила 182 ± 24 мс с амплитудой R-волны в отведениях II, III и aVF равной $2,1 \pm 0,2$ мВ, $1,9 \pm 0,1$ мВ и $2,0 \pm 0,1$ мВ, соответственно. Сравни-

тельная характеристика ЭКГ данных у пациентов с ЖЭС/ЖТ из МК и МАК представлена в табл. 2

Интраоперационные данные

Программная стимуляция желудочков была выполнена у 21 (100%) пациента. У 20 (95,2%) пациентов была выявлена одна морфология ЖЭС/ЖТ, 1 (4,8%) пациент имел полиморфный характер ЖЭС. Активационное картирование было выполнено у всех пациентов. Абсолютное опережение в точке наиболее ранней активации желудочков для пациентов с ЖЭС/ЖТ из МАК составило $36,2 \pm 14,1$ мс по сравнению с $28,5 \pm 15,4$ мс для пациентов с ЖЭС/ЖТ из МК ($p=0,03$)

Стимуляционное картирование так же проводилось у всех пациентов. По данным стимуляционного картирования соответствие морфологии комплекса QRS с первоначальной морфологией ЖЭС или ЖТ в 12-ти поверхностных отведениях было выявлено у 19 (90,5%) из 21 пациентов, а у 2 (9,5%) пациентов в 11-ти отведениях. Интраоперационные данные представлены в табл. 3. Общая ранняя эффективность аблации составила 100% (21 пациент). В раннем послеоперационном периоде не было выявлено ни одного рецидива ЖЭС/ЖТ. ААП были отменены у всех пациентов с эффективной РЧА. У данной группы пациентов не было

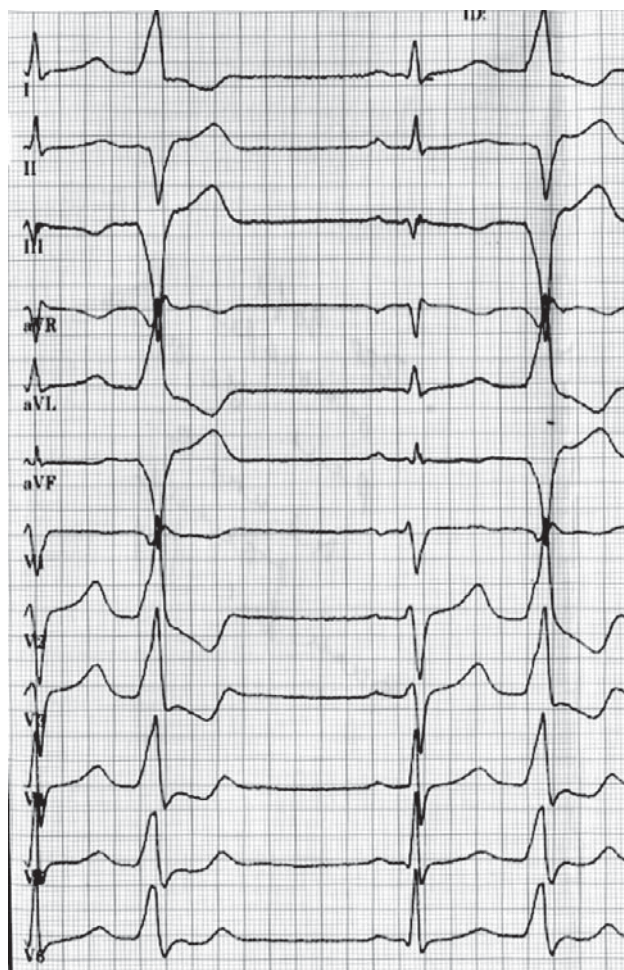


Рис. 1. ЭКГ пациента с желудочковой экстрасистолой из области митрального клапана, при которой электрическая ось QRS отклонена влево, имеется картина блокады правой ножки пучка Гиса, в отведениях V2-V6 доминирует зубец R, переходная зона в расположена в отведении V1.

Таблица 1.

Электрокардиографические данные пациентов с ЖЭС/ЖТ из области митрального клапана

	ПЛЧ МК (n=7)	ЗЧ МК (n=2)	ЗСЧ МК (n=3)
QRS, мс	156±8	154±13	149±8*
I	rS/RS/QS	Rs	R
II	R	QS/rS	rS/QS
III	R/qR	QS/rS	QS
aVL	QS/rS	R	R
aVF	R	rS/QS	QS
V1	R	R	qR/rs
V6	Rs/RS	Rs	Rs/RS
ОПЗ	V1	V1	V1/V2
ЗНО	+	+	-

здесь и далее, ПЛЧ МК, ЗЧ МК и ЗСЧ МК - передне-латеральная, задняя и задне-септальная части митрального клапана, I-V6 - отведения стандартной ЭКГОПЗ - отведение переходной зоны, ЗНО - «зазубрина» в нижних отведениях

Таблица 2.

Сравнительная характеристика электрокардиографических данных у пациентов с ЖЭС/ЖТ из области митрально-аортального контакта и митрального клапана

	МАК (n=9)	МК (n=12)
QRS, мс	182±24	153±9*
I	Rs/rS	RS/RS/rS
II	RS	R/QS
III	RS	R/QS
aVL	r/R	R/QS/rS
aVF	R	R/QS/rS
V1	R	R
V6	R	Rs/RS
ОПЗ	V1	V1/V2

здесь и далее, МАК - митрально-аортальный контакт, МК-митральный клапан

Сравнение интраоперационных данных пациентов с ЖЭС/ЖТ из области митрально-аортального контакта и митрального клапана

	МАК (n=9)	МК (n=12)	p
Точек для 3-D реконструкции, n	22,4±3,8	32,9±4,5	0,01
Абсолютное опережение, мс	36,2±14,1	28,5±15,4	0,03
Относительное опережение, мс	102,7±12,2	79,4±11,6	0,001
Мономорфная ЖЭС/ЖТ, n (%)	9 (100)	11 (91,7)	
Количество РЧ воздействий, n	3,2±1,4	6,3±1,7	0,02
Время рентгеноскопии, мин.	8,2±3,1	7,5±2,4	0,4
Длительность процедуры, мин	64,5±15,9	62,7±14,5	0,8

где, РЧ - радиочастотное

выявлено никаких послеоперационных осложнений. Не было ни одного случая спазма или повреждение коронарных артерий.

Отдаленная эффективность

Период наблюдения пациентов составил 38,6±7,4 месяцев. Данные в отдаленном периоде наблюдения были получены у 20 (95,2%) пациентов. С одним (4,8%) пациентом не удалось связаться в период контрольного наблюдения 36 месяцев. На контрольном обследовании через 24 месяца после оперативного вмешательства у данного пациента отсутствовали ЖЭС/ЖТ. У одного пациента (4,8%) из группы МАК рецидив ЖЭС возник через 4,5 месяца после первичной РЧА. При повторном вмешательстве также выполнена эффективная абляция в области МАК и левого СВ. За период наблюдения 24 месяца, у данного пациента не было рецидива ЖЭС/ЖТ. Отдаленная эффективность абляции ЖЭС/ЖТ из МАК/МК после одной процедуры абляции без приема ААП составила 95,2% (20 пациентов), а после повторной процедуры абляции - 100% (21 пациент).

В конце периода наблюдения стандартная 12-ти канальная ЭКГ и результаты 24-часового ХМ ЭКГ были получены у 20 (95,2%) пациентов. Все пациенты имели синусовый ритм без ЖЭС/ЖТ. Среднее количество ЖЭС по данным контрольного 24-часового ХМЭКГ составило 716±649 (диапазон от 5 до 3200) по сравнению с 18946±10948 до оперативного лечения (p<0,001). У 18 (90%) пациентов отсутствовали симптомы СН по NYHA по сравнению с 2 (9,5%) пациентами до оперативного лечения (p<0,001).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что РЧА ЖТА из области МАК/МК является безопасным и высокоэффективным методом лечения пациентов. Эффективность оперативного вмешательства после одной и нескольких процедур абляции составила 95,2% и 100%, соответственно при периоде наблюдения 36 месяцев. Ни у одного из пациентов не было выявлено никаких послеоперационных осложнений. Лишь с одним пациентом не удалось связаться в период контрольного наблюдения 36 месяцев.

Локализация ЖЭС/ЖТ из области МК встречается примерно у 5% пациентов с ЖТА. Существует ряд ЭКГ особенностей, позволяющих выявить тахиаритмии из МК. Наличие отрицательного комплекса QRS в I отведении и V1 или большая амплитуда зубца Q в отведениях II и III позволяют дифференцировать локализацию из задне-септальной и задней части МК. ЖЭС/ЖТ из задней и передне-латеральной части МК имеют «зазубрину» в нижних отведениях, так же как и более широкий QRS по сравнению с задне-септальной локализацией [16]. Эти данные были подтверждены интраоперационно с помощью стимуляционного картирования.

Результаты нашего исследования сопоставимы с результатами других авторов. Так, Н. Tada с соавторами продемонстрировал 100% эффективность абляции ЖЭС/ЖТ из МК в течение периода наблюдения 21 месяц. У данной группы пациентов также отсутствовали какие-либо осложнения [16]. В другом исследовании, К. Kumagai с соавторами также продемонстрировал аналогичные электрофизиологические особенности и интраоперационные данные, однако эффективность оперативного вмешательства составила 92% [17].

В свою очередь, локализация ЖЭС/ЖТ из МАК встречается примерно в 7% случаев. ЭКГ особенности ЖТА данной локализации заключаются в том, что комплекс QRS почти во всех грудных отведениях

представлен монофазным зубцом R [18, 19]. Таким образом, активация желудочков при ЖЭС/ЖТ направлена кпереди к задней части ВОЛЖ, что соответствует области МАК [20]. Эффективность абляции ЖЭС/ЖТ из области МАК также составила 100% по данным К. Kumagai и соавторов и не сопровождалась какими-либо осложнениями [17].

Таким образом, несмотря на достаточно низкую частоту встречаемости, желудочковые тахикардии из области митрально-аортального контакта и фиброзного кольца митрального клапана, имеющие ряд электрокардиографических особенностей, могут быть успешно устранены с помощью радиочастотной абляции, которая является высокоэффективным и безопасным методом лечения данных аритмий.

ЛИТЕРАТУРА

- Morady F, Kadish AH, DiCarlo L, et al. Longterm results of catheter ablation of idiopathic right ventricular tachycardia // *Circulation* 1990; 82: 2093-9.
- Klein LS, Shih HT, Hackett FK, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease // *Circulation* 1992; 85: 1666-74.
- Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM. Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: a clinical approach // *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 2120-37.
- Coggins DL, Lee RJ, Sweeney J, et al. Radiofrequency catheter ablation as a cure for idiopathic tachycardia of both left and right ventricular origin // *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1333-41.
- Callans DJ, Menz V., Schwartzman D., et al. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia from the left ventricular outflow tract: electrocardiographic patterns consistent with a left ventricular site of origin // *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1023-7.
- Ventura R., Steven D., Klemm H., et al. Decennial follow-up in patients with recurrent tachycardia originating from the right ventricular outflow tract: electrophysiologic characteristics and response to treatment // *European Heart Journal* 2007; 28: 2338-2345.
- Мамчур СЕ, Оферкин АИ, Петш АИ и другие. Отдаленные результаты радиочастотной абляции желудочковых аритмий у пациентов без структурной патологии сердца // *Вестник Аритмологии* 2010; № 61: 11-16.
- Ouyang F., Fotuhi P., Ho SY., et al. Repetitive Monomorphic Ventricular Tachycardia Originating From the Aortic Sinus Cusp // *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 500-8.
- Stevenson WG, Soejima K. Catheter ablation for ventricular tachycardia // *Circulation* 2007; 115: 2750 -2760.
- Yamada T, Yoshida N, Murakami Y, et al. Electrocardiographic characteristics of ventricular arrhythmias originating from the junction of the left and right coronary sinuses of valsalva in the aorta; the activation pattern as a rationale for the electrocardiographic characteristics // *Heart Rhythm* 2008; 5: 184-92.
- Ito S, Tada H, Naito S et al. Development and validation of an ECG algorithm for identifying the optimal ablation site for idiopathic ventricular outflow tract tachycardia // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 1280-6.
- Tanner H, Hindricks G, Schirdewahn P et al. Outflow tract tachycardia with R/S transition in lead V3: six different anatomic approaches for successful ablation // *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 418-23.
- Kondo K, Watanabe I, Kojima T, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia from the anterobasal left ventricle // *Jpn Heart J* 2000; 41: 215-5.
- Aliot EM., Stevenson W., Calkins H., et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. Developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) // *Heart Rhythm*, 2009; 6 (6): 886-933.
- Yamada T., Murakami Y., Yoshida N., et al. Preferential Conduction Across the Ventricular Outflow Septum in Ventricular Arrhythmias Originating From the Aortic Sinus Cusp // *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 884-91.
- Tada H., Sachiko I., Naito S., et al. Idiopathic Ventricular Arrhythmia Arising From the Mitral Annulus. A Distinct Subgroup of Idiopathic Ventricular Arrhythmias // *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 877-86.
- Kumagai K., Yamauchi Y., Takahashi A., et al. Idiopathic Left Ventricular Tachycardia Originating from the Mitral Annulus // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1029-1036.
- Kumagai K., Fukada K., Wakayama Y., et al. Electrocardiographic Characteristics of the Variants of Idiopathic Left Ventricular Outflow Tract Ventricular Tachyarrhythmias // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 495-501.
- Chen J., Hoff P., Rossvoll O., et al. Ventricular arrhythmias originating from the aortomitral continuity: an uncommon variant of left ventricular outflow tract tachycardia // *Europace* 2012; 14: 388-395.
- Shimoike E, Ohba Y, Yanagi N et al. Radiofrequency catheter ablation of left ventricular outflow tract tachycardia: Report of two cases // *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 196-202.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АБЛАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ ИЗ ОБЛАСТИ МИТРАЛЬНО-АОРТАЛЬНОГО КОНТАКТА И МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

Э.А.Иваницкий, В.А.Сакович, Е.Б.Кропоткин, С.Н.Артеменко, В.В.Шабанов, Р.Т.Камиев, А.Г.Стрельников, И.Г.Стенин, Д.В.Елесин, А.Б.Романов, Е.А.Покушалов

С целью оценки эффективности и безопасности аблации желудочковых тахикардий (ЖТА), локализованных в области митрально-аортального контакта (МАК) и фиброзного кольца митрального клапана (МК) были проанализированы данные 132 последовательных пациентов с ЖТА из левого желудочка ЛЖ. ЖТА из области МК и МАК выявлены у 21 (15,9%) пациента. У всех пациентов отмечалось наличие частой, симптоматической желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) и/или пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) при неэффективности антиаритмической терапии (ААТ). Пациенты со структурной патологией сердца были исключены из исследования. Среднее количество ЖЭС составило 18946 ± 10948 в сутки. Устойчивые ЖТ были зафиксированы у 4 (19%) пациентов. У 20 (95,2%) пациентов ЖЭС/ЖТ носила мономорфный характер. Кардиовертер-дефибриллятор был имплантирован 2 (9,5%) пациентам до оперативного вмешательства. ААТ была неэффективна у 21 (100%) пациента. По локализации источника эктопии, пациенты с ЖЭС/ЖТ из МК были разделены на 3 группы: передне-латеральная часть МК (n=7; 58%), задняя часть МК (n=2; 16,7%) и задне-септальная часть МК (n=3; 14,3%).

Общая ранняя эффективность аблации составила 100% (21 пациент). В раннем послеоперационном периоде не было выявлено ни одного рецидива ЖЭС/ЖТ. ААТ была отменена у всех пациентов с эффективной РЧА. У данной группы пациентов не было выявлено послеоперационных осложнений. Период наблюдения пациентов составил $38,6 \pm 7,4$ месяцев. Данные в отдаленном периоде наблюдения были получены у 20 (95,2%) пациентов. У одного пациента (4,8%) из группы МАК рецидив ЖЭС возник через 4,5 месяца после первичной РЧА. Отдаленная эффективность аблации ЖЭС/ЖТ из МАК/МК после одной процедуры аблации без приема ААП составила 95,2% (20 пациентов), а после повторной процедуры аблации - 100% (21 пациент). Таким образом, несмотря на достаточно низкую частоту встречаемости, ЖТА из области МАК и фиброзного кольца МК, имеющие ряд электрокардиографических особенностей и могут быть успешно устранены с помощью радиочастотной аблации, которая является высокоэффективным и безопасным методом лечения данных аритмий.

LATE OUTCOME OF ABLATION OF VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIA FROM MITRAL-AORTIC CONTACT AND MITRAL VALVE IN PATIENTS WITHOUT STRUCTURAL HEART DISEASE

E.A. Ivanitsky, V.A. Sakovich, E.B. Kropotkin, S.N. Artemenko, V.V. Shabanov, R.T. Kamiev, A.G. Strelnikov, I.G. Stenin, D.V. Elesin, A.B. Romanov, E.A. Pokushalov

To assess effectiveness and safety of ablation of ventricular tachyarrhythmia (VTA) located in the area of the mitral-aortic contact (MAC) and mitral valve (MV) fibrous ring, the data of 132 consecutive patients with VTA originating from the left ventricle (LV) were analyzed. VTA originating from the areas of MAC and MV were revealed in 21 patients (15.9%). Frequent symptomatic ventricular premature contractions (VPC) and/or VT paroxysms were found in all patients, antiarrhythmic therapy (AAT) being ineffective. Patients with structural heart disease were excluded from the study.

$18,946 \pm 10,948$ VPCs per day were documented. The sustained VT was documented in 4 patients (19%). In 20 patients (95.2%), monomorphic VPC/VT was observed. Cardioverters-defibrillators were implanted to 2 patients (9.5%) before the intervention. Antiarrhythmic therapy was ineffective in 21 patients (100%). The following 3 types of the ectopic foci location in patients with VPC/VT were identified: antero-lateral part of MV (n=7; 58%), posterior part of MV (n=2; 16.7%), and postero-septal part of MV (n=3; 14.3%).

The total early effectiveness of ablation was 100% (21 patients). No PVC/VT recurrence was revealed in early post-procedure period. Antiarrhythmic therapy was discontinued in all patients with the effective radiofrequency ablation. No post-procedure complications were observed in the study patients. The follow-up period lasted for 38.6 ± 7.4 months. The long-term follow-up data were obtained for 20 patients (95.2%). In one patient from the MAC group (4.8%), the VPC recurrence developed 4.5 months after the primary radiofrequency ablation. The late effectiveness of the ablation of VPC/VT from MAC/MV in absence of AAT was 95.2% (20 patients) after the single ablative procedure and 100% (21 patients) after the repetitive ablation.

Thus, despite a relatively low prevalence, VTA originating from the MAC area and the MV fibrous ring, with a number of electrocardiographic features, can be successfully eliminated using radiofrequency ablation, which is a highly effective and safe method of treatment of the arrhythmia.

РАДИОЧАСТОТНАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У ДЕТЕЙ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЧАСТОТУ РЕЦИДИВОВ

*Детский научно-практический центр нарушений сердечного ритма
на базе МНИИ педиатрии и детской хирургии, Москва*

С целью оценки эффективности радиочастотной катетерной абляции идиопатических желудочковых аритмий и факторов, влияющих на частоту рецидивов, обследовано и прооперировано 259 детей в возрасте от 5 до 17 лет (13,4±3,1 года; 153 мальчика).

Ключевые слова: идиопатические желудочковые аритмии, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, фасцикулярная тахикардия, радиочастотная катетерная абляция, рецидивы.

To assess effectiveness of radiofrequency ablation of idiopathic ventricular arrhythmias and risk factors of their recurrence, 259 children aged 13.4±3.1 years (5 17 years, 153 boys) with idiopathic VA were examined and surgically treated.

Key words: idiopathic ventricular arrhythmias, ventricular premature contractions, ventricular tachycardia, fascicular tachycardia, radiofrequency catheter ablation, recurrence.

Желудочковые нарушения ритма у детей в последнее время привлекают все большее внимание кардиологов и кардиохирургов, что обусловлено улучшением диагностики, риском развития аритмогенной дисфункции миокарда, возможностью радикального устранения аритмии интервенционными методами лечения, в то же время отсутствием общепризнанных показаний к проведению радиочастотной абляции (РЧА) очага желудочковой аритмии (ЖА) [1, 2].

Большинство случаев ЖА у взрослых имеют вторичную природу и возникают на фоне заболеваний миокарда [3-6]. У детей такие варианты ЖА, как желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) и мономорфная желудочковая тахикардия (ЖТ) часто регистрируются в отсутствие органических заболеваний сердца, нередко ассоциируется с нарушением нейровегетативной регуляции сердечного ритма [7]. Несмотря на имеющиеся сведения о благоприятном прогнозе [8-11], в ряде случаев идиопатические ЖА у детей и взрослых могут сопровождаться формированием аритмогенной дисфункции миокарда [1-2, 12-14]. Факторы риска и механизмы развития вторичных изменений в миокарде у больных с идиопатическими ЖА не достаточно изучены [15].

С начала 90-х годов в педиатрическую практику был внедрен метод РЧА для радикального лечения нарушений сердечного ритма [16]. При определении показаний учитывается симптомность аритмии, наличие клиники аритмогенной дисфункции миокарда, выраженность эктопической активности [1, 17-18]. Относительным ограничением к проведению процедуры РЧА у детей служит ранний возраст (менее 3-х лет), близость эктопического очага к важным анатомическим структурам сердца, в том числе проводящей системе (ствол пучка Гиса), коронарным артериям. Кроме того, вегетативная зависимость аритмии в детском возрасте нередко способствует полному исчезновению спонтанной эктопической активности при проведении инвазивного ЭФИ в условиях общей анестезии. Это не позволяет картировать субстрат аритмии и выполнить РЧА [19].

РЧА эктопического очага является высокоэффективным и относительно безопасным методом ради-

кальной коррекции ЖА у детей. По различным данным общая эффективность процедуры РЧА у детей и взрослых составляет от 55 до 90% и зависит от локализации эктопического очага, опыта клиники [20-22]. При этом частота рецидивов ЖА достигает 10%, а вероятность осложнений варьирует от 3 до 4,2% [23-25]. В качестве одной из основных причин неэффективной эндокардиальной РЧА рассматривается эпикардиальное расположение аритмогенного субстрата, что встречается в 10-30% случаев, существенно чаще при аритмогенной кардиомиопатии / дисплазии правого желудочка (АКДПЖ) [26].

Выбор РЧА как метода лечения ЖА у детей осуществляется индивидуально на основании предполагаемой эффективности и оценки потенциальной безопасности данной процедуры. Широкое внедрение интервенционных методов лечения позволяет тщательно проанализировать возможные причины неэффективности и рецидивирования после успешной процедуры РЧА. В настоящее время эффективность РЧА в долгосрочном прогнозе (более 2-х лет) у детей изучена недостаточно, предыдущие исследования проведены на небольших группах взрослых пациентов. Необходимы обоснованные рекомендации по частоте и длительности наблюдения пациентов после успешной РЧА. Поэтому целью данного исследования является

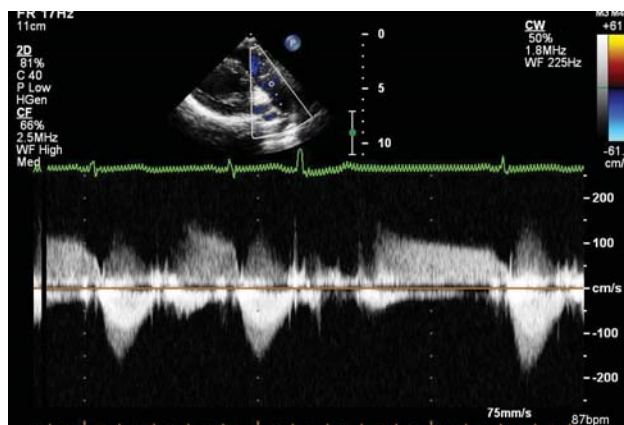


Рис. 1. Отсутствие выброса в легочную артерию в раннем экстрасистолическом цикле.

оценка эффективности радиочастотной абляции идиопатических желудочковых аритмий в детском возрасте и факторов, влияющих на частоту рецидивов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с января 2008 года по декабрь 2012 года в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Детского научно-практического центра нарушений сердечного ритма (ДЦНСП) выполнена процедура РЧА 259 детям в возрасте от 5 до 17 лет (13,4±3,1 года; 153 мальчика) с идиопатическими ЖА. В исследование не включены больные с криокатетерной абляцией очага аритмии.

Стандартный план обследования пациентов с ЖА включал клинико-anamnestический метод, антропометрию, лабораторные исследования крови и мочи с целью исключения сопутствующей патологии, электрокардиографию в 12 стандартных отведениях с определением предполагаемой локализации ЖА. При доплер-эхокардиографии (ЭхоКГ - Philips iE 33,

Таблица 1.

Клинико-электрокардиографическая характеристика детей с желудочковыми аритмиями (n=259)

Параметр	n (%)
Возраст (Me±SD)	13,4±3,1
5-7 лет	16 (6%)
8-10 лет	35 (14%)
11-13 лет	71 (27%)
14-15 лет	53 (21%)
16-17 лет	84 (32%)
Мальчики	153 (59%)
Жалобы*	154 (60%)
Синкопе и/или пресинкопе	71 (46%)
Сердцебиение и/или перебои	26 (17%)
Астеновегетативные жалобы	57 (37%)
Представленность ЖА >30 %	96 (37%)
Циркадность ЖА	254 (98%)
Дневная циркадность ЖА	65 (26%)
Ночная циркадность ЖА	31 (12%)
Смешанная циркадность ЖА	158 (62%)
Одиночная и парная ЖЭ	187 (72%)
Непрерывно-рецидивирующая ЖТ	67 (26%)
Пароксизмальная ЖТ	5 (2%)
Полиморфность ЖА	32 (12%)
ФВ <60%	37 (14%)
КДДЛЖ (>97 перцентиля)	141 (54%)
Гемодинамически неэффективная ЖЭ	38 (15%)
Стрессиндуцированная ЖА	16 (6%)

где, * - частота жалоб оценивалась по ведущему клиническому симптому, ЖА, ЖЭ и ЖТ - желудочковая аритмия, экстрасистолия и тажикардия, КДДЛЖ - конечно-диастолический диаметр ЛЖ; ФВ - фракция выброса на синусовом ритме

США) определяли конечно-диастолический диаметр левого желудочка (КДДЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ на синусовом ритме и в аритмическом комплексе с целью выявления гемодинамически значимых ЖЭ (полное отсутствие системного и/или легочного выброса). Холтеровское ЭКГ-мониторирование (ХМ-ЭКГ) с определением представленности эктопического ритма в суточном объеме кардиоциклов, структуры и циркадности аритмии проводили с использованием комплексов Кардиотехника КТ-04, Россия и SCHILLER MT-210, Швейцария. Выполняли стресс-тест (тредмил-тест) по протоколу Bruce, модифицированному для детского возраста с оценкой динамики ЖА на фоне дозированной физической нагрузки (Formula, Италия).

Инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) проводилось под общей анестезией (91%) по стандартной методике, включая стимуляционное и активационное картирование [27]. В большинстве случаев (82%) использовалось электроанатомическое картирование с помощью навигационной системы «CARTO» (Biosense Webster, США).

Интраоперационная эффективность определялась после первичной и повторной процедур РЧА как стойкое исчезновение эктопической активности в течение 30 минут после РЧА, в том числе при проведении провокационных фармакологических проб с симпатомиметиками и холинолитиками. Частичная эффективность РЧА расценивалась, как выраженное снижение эктопической активности (в 2-3 раза по сравнению с исходной представленностью по данным ХМ-ЭКГ). Отсроченный эффект РЧА определяли, когда после интраоперационной неэффективности в течение ближайших 2-х месяцев после РЧА эктопическая желудочковая активность исчезала. Рецидивы оценивались в ближайшем (≤2 месяцев) и отдаленном (>2 месяцев) послеоперационном периодах. За рецидив принимали регистрацию ЖА с идентичной морфологией желудочковых комплексов по сравнению с дооперационной ЭКГ. Общая эффективность оценивалась с учетом повторных процедур РЧА и рецидивов. Длительность катмнеза составила от 2 месяцев до 3 лет. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Stata 11. Ассоциации между признаками исследовались с помощью множественной логистической регрессии. Результаты считались статистически значимыми при p<0,05.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Основным показанием к РЧА аритмогенного фокуса послужило выявление признаков аритмогенной дисфункции миокарда, симптомная ЖА, выбор метода лечения (профессиональные спортсмены, военнослужащие). Дополнительными факторами при принятии решения являлись гемодинамически неэффективная ЖЭ (рис. 1), стрессиндуцированная ЖА, высокая представленность желудочковой эктопической активности (более 30% от суточного объема кардиоциклов). В табл. 1 представлена клинико-электрокардиографическая характеристика детей с ЖА.

В структуре ЖА значительно преобладали пациенты с частой одиночной и парной ЖЭ - 72% (187 де-

тей). При этом в 49% случаев (127 детей) ЖА имела характер аллоритмии. В 26% (67 детей) ЖЭ сочеталась с залпами мономорфной ЖТ. На долю пароксизмальной ЖТ пришлось 2% (5 детей). По данным ЭхоКГ признаки аритмогенной дисфункции миокарда в виде дилатации полости ЛЖ и/или снижения ФВ на синусовом ритме выявлены в 59% (153 детей).

Наиболее частой локализацией очага ЖА является выводной отдел (ВО) правого желудочка (ПЖ). Следующими по частоте встречаемости аритмогенными зонами являлись синусы Вальсальвы (СВ) и свободная стенка ПЖ, которые выявлялись в 3 раза реже, чем ВОПЖ. К редким локализациям у детей можно отнести приточный отдел ЛЖ, верхушечный отдел межжелудочковой перегородки, выводной отдел ЛЖ, подклапанное пространство, на долю которых пришлось от 0,4 до 1%. В большинстве случаев (98%) имел место фокусный характер аритмии. Результаты первичной РЧА в зависимости от локализации аритмогенного фокуса представлены в табл. 2.

Эффективность интервенционного лечения различалась в зависимости от локализации. Так наиболее высокая эффективность (96,1-100%) отмечена при фасцикулярных ЖТ в области задней ветви левой ножки пучка Гиса (ЗВЛНПГ) (фасцикулярная re-entry тахикардия) и из синусов Вальсальвы (фокусная ЖА). Более низкая эффективность процедуры РЧА была зарегистрирована при ЖА из ВОПЖ и из области свободной стенки ПЖ (88,9% и 70,2% соответственно). Крайне низкая эффективность была характерна для эктопии из верхушечного отдела межжелудочковой перегородки, которая отнесена в группу редких локализаций.

Было выявлено несколько электрофизиологических и анатомических причин, влияющих на эффективность устранения аритмогенного фокуса. Практически в половине случаев имели место электрофизиологические особенности ЖА, среди которых выделены неудовлетворительные критерии стимуляционного и/или активационного картирования в виде опережения ≤ 30 мс от комплекса QRS на поверхностной ЭКГ, схожести морфологии спонтанных и искусственных эктопических комплексов при стимуляционном картировании, широкой зоны эктопической активности, что достоверно чаще наблюдалось при локализации аритмогенного фокуса в свободной стенке ПЖ ($p=0,01$) и, возможно, связано с эпикардиальным или интрамуральным расположением очага.

У 9 детей (25,7% от количества детей с неэффективной процедурой РЧА) отмечены неудовлетворительные критерии картирования аритмогенного фокуса, когда после серии РЧА аппликаций отмечалась крайне низкая представленность эктопической активности и невозможность дальнейшего картирования очага аритмии. У 2 пациентов (5,7%) выявлено па-

рагисальное расположение эктопического очага, что ограничило возможность дальнейших РЧ-воздействий в связи с риском развития атриовентрикулярной блокады. У 2 детей (5,7%) с предположительно эпикардиальным расположением очага аритмии в области устья левой коронарной артерии РЧА воздействия не проводилось, в связи с высоким риском ее повреждения. У остальных 5 детей (14,3%) отмечались удовлетворительные электрофизиологические критерии, однако ЖЭ сохранялась после многократных РЧ-воздействий.

На рис. 2 представлены результаты катамнестического наблюдения детей с ЖА после РЧА. Интраоперационная эффективность после первичной процедуры РЧА составила 86,5%. При последующем наблюдении отсроченный или частичный эффект РЧА отмечен у 7 (2,7%) и 6 (2,3%) детей соответственно. У 7 (2,7%) детей проведено повторное оперативное вмешательство с эффективностью у 3 (1,2%) пациентов. Следует отметить, что у 1 ребенка после повторной РЧА отмечен отсроченный эффект в течение ближайших 2-х месяцев наблюдения, однако при контроле ХМ-ЭКГ через 12 месяцев вновь отмечена высокая представленность ЖА. Остальным детям (21 ребенок) повторная РЧА не проводилась в связи с отказом родителей, недостаточной представленностью эктопической активности для картирования (менее 15% от суточного объема кардиоциклов), стойким исчезновением аритмии при инвазивном ЭФИ.

Рецидивы после первичной РЧА отмечены в 8,5% (22 ребенка). Среди них в 91% (20 детей) в ближайший и в 9% (2 ребенка) в отдаленный послеоперационные периоды. У 10 детей (3,9%) проведена повторная РЧА с эффективностью у 8 детей (3,1%). Рецидивы с учетом повторного вмешательства снизились до 5,4%. Подавляющее число рецидивов (20 из 22 случаев) имели место при фокусных ЖА с локализацией очага аритмии в свободной стенке ПЖ и ВОПЖ. Рецидивы при этих локализациях составили 3,5% (9 детей) и 4,2% (11 детей) соответственно. При фокусных ЖА с локализацией в синусах Вальсальвы и «фасцикулярных» ЖТ рецидивы не наблюдались.

Осложнения выявлены в 1,5% случаев (у 4 пациентов): пульсирующая гематома правой бедренной артерии, реактивный перикардит, требующий проведения курса стероидной противовоспалительной терапии, блокада правой ножки пучка Гиса.

Таблица 2.

Встречаемость различных локализаций аритмогенного фокуса и эффективность первичной абляции (n=259)

Локализация	Встречаемость	Эффективность	Рецидивы
ВОПЖ	144 (55,6%)	128 (88,9 %)	11 (4,2 %)
СВ	51 (19,7%)	49 (96,1%)	0
СС ПЖ	47 (18,1%)	33 (70,2%)	9 (3,5 %)
ЗВЛНПГ	8 (3,1%)	8 (100%)	2 (0,8%)
Редкие	7 (2,7%)	6 (85,7%)	0
Эпикардиальные	2 (0,8%)	0 (0%)	-
Всего:	259 (100%)	224 (86,5%)	22 (8,5%)

здесь и далее, ВОПЖ - выводной отдел правого желудочка, СВ - синусы Вальсальвы, СС - свободная стенка ЗВЛНПГ - задняя ветвь левой ножки пучка Гиса

По данным регрессионного анализа эффективность РЧА была достоверно выше при локализации аритмогенного очага в СВ и достоверно ниже в свободной стенке ПЖ ($p=0,000$ и $p=0,03$ соответственно), при опережении ≤ 30 мс ($p=0,004$), а также при полиморфном характере желудочковых комплексов ($p=0,007$) (табл. 3). Наличие полиморфных ЖЭ также достоверно ассоциировалось с высокой вероятностью рецидивирования ($p=0,006$). Достоверных связей между другими анализируемыми клинико-электрокардиографическими параметрами (половозрастные показатели, выраженность нарушения внутрисердечной гемодинамики, представленность эктопического ритма в суточном объеме кардиоциклов, структура и циркадность аритмии) и результатами РЧА не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данное исследование представляет результаты интервенционного лечения 259 детей в возрасте от 5

до 17 лет с идиопатической ЖА и подтверждает высокую эффективность и относительную безопасность процедуры РЧА. Эффективность РЧА определяется локализацией аритмогенного очага и электрофизиологическими показателями. Ранее проведенные исследования также подтверждают ведущую роль электрофизиологических параметров в прогнозировании эффективности РЧА [28-30]. По результатам недавно проведенного исследования [31], исходное состояние внутрисердечной гемодинамики является одним из факторов, влияющим на эффективность РЧА при идиопатических ЖА у детей. Так дилатация ЛЖ и снижение сократительной способности миокарда желудочков по данным ЭхоКГ и равновесной томоэнцефалографии, могут являться предикторами неэффективности РЧА. В нашем исследовании эти данные не подтвердились, что, возможно, связано с различиями в объемах наблюдения. Проанализированная нами выборка в 3 раза превышает вышеуказанную. Локализация аритмогенного очага интрамурально или субэпикардиально мо-

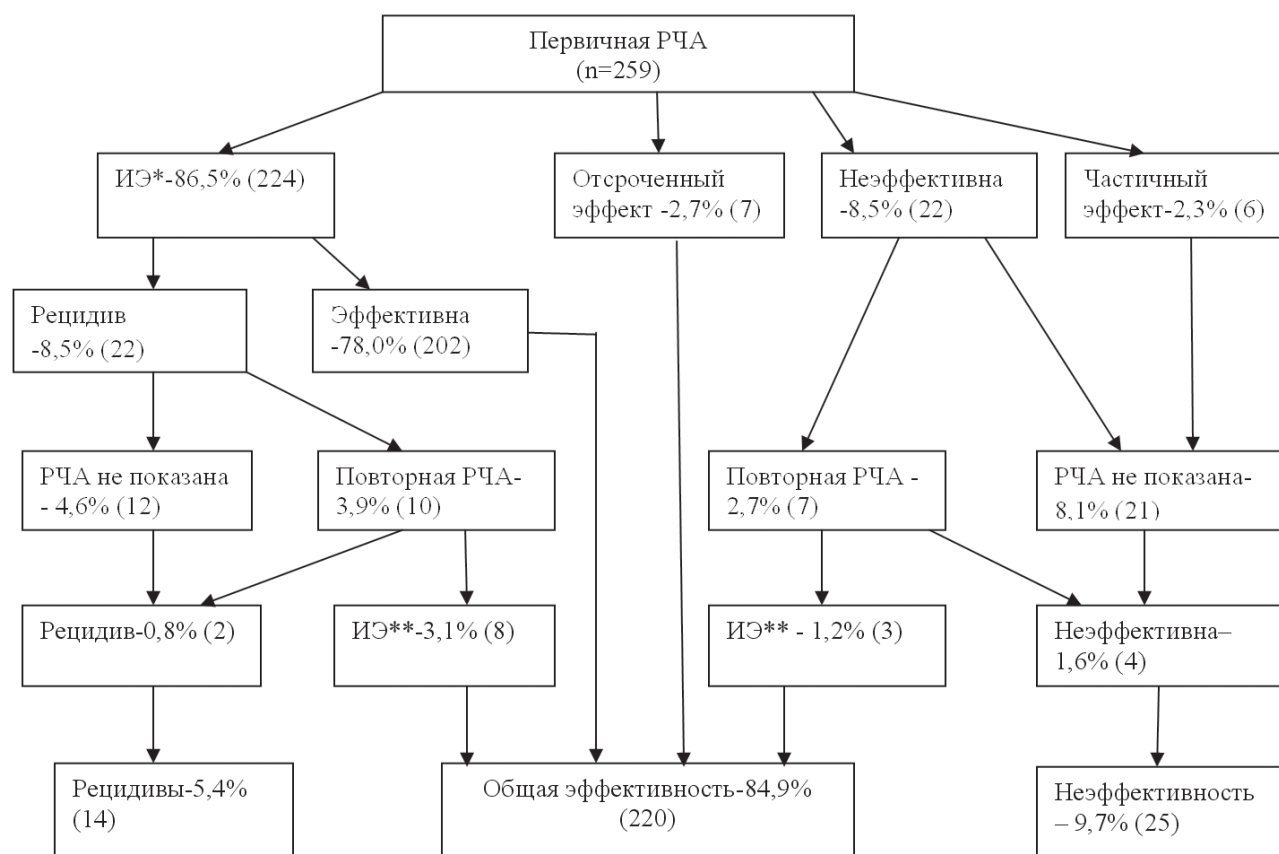


Рис. 2. Катамнестическое наблюдение детей с ЖА после РЧА аритмогенного фокуса, где ИЭ - интраоперационная эффективность РЧА; *- ИЭ после первичной РЧА; **- ИЭ после повторной РЧА.

Таблица 3.

Ассоциации факторов, влияющих на результат абляции желудочковых аритмий у детей

Предикторы	Эффективность			Рецидивы		
	В-коэффициент	ДИ	P	В-коэффициент	ДИ	P
СС ПЖ (n=47)	-1,47	-2,23- (-0,70)	0,000	-	-	-
СВ (n=51)	2,25	0,24-4,27	0,03	-	-	-
Опережение ≤ 30 мс (n=75)	-1,2	-1,9 -(-0,36)	0,004	0,20	-0,79-1,20	0,69
Полиморфность ЖА (n=32)	-1,2	-2,22- (-0,35)	0,007	1,5	0,41-2,50	0,006

где, ДИ - доверительный интервал

жет являться причиной неэффективности эндокардиальной РЧА [26]. Эффективность эпикардиальной РЧА при трансперикардиальном доступе составляет 70,6% [26]. Большинство исследователей приводят данные об улучшении функции желудочков после успешной РЧА у детей и взрослых [31-34].

По данным настоящего исследования частота рецидивов с учетом повторных РЧА составляет 5,4% и определяется локализацией аритмогенного очага и наличием полиморфных ЖЭ. По другим данным вероятность рецидивирования составляет около 10% при проспективном наблюдении в течение года [23-24]. Однако, эти данные относятся к лечению взрослых пациентов, о результатах длительного наблюдения детей после РЧА не сообщается. Следует отметить, что в нашем исследовании минимальный возраст детей составил 5 лет, что обусловлено консервативным подходом к проведению интервенционного лечения у детей раннего возраста. Возможность как рецидивов, так и отсроченных эффектов в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, диктует необходимость обследования детей в течение, по меньшей мере, года после проведения РЧА.

ВЫВОДЫ

1. Радиочастотная абляция аритмогенного фокуса является эффективным и безопасным методом лечения желудочковых аритмий у детей.

2. Общая эффективность процедуры радиочастотной абляции при желудочковых нарушениях ритма составляет 85% и варьирует от 100% до 70% в зависимости от локализации эктопического очага.

3. Наиболее частой причиной неэффективности радиочастотной абляции являются неудовлетворительные критерии стимуляционного и/или активационного картирования, что достоверно чаще встречается при локализации эктопии в свободной стенке правого желудочка и с высокой вероятностью указывает на эпикардиальное или интрамуральное расположение очага аритмии.

4. Частота рецидивов с учетом повторных радиочастотных абляций при желудочковых аритмиях у детей составляет 5,4% и зависит от локализации эктопического очага и наличия полиморфного характера желудочковых эктопических комплексов. Чаще рецидивируют фокусные желудочковые аритмии с локализацией эктопии в области свободной стенки и выводном отделе правого желудочка. При локализации аритмогенного очага в синусах Вальсальвы и при re-entry «фасцикулярных» тахикардиях, рецидивов не отмечено.

5. Возможность рецидивирования в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде диктует необходимость обследования детей через 2, 6 и 12 месяцев после радиочастотной абляции.

ЛИТЕРАТУРА

- Collins K. Fascicular and Nonfascicular Left Ventricular Tachycardias in the Young: An International Multi-center Study / K.Collins, M. Schaffer, L. Liberman // J. of Cardiovascular Electrophysiology. -2013. -Vol. 24, №6. -P.640-648.
- The influence of premature ventricular contractions on left ventricular function in asymptomatic children without structural heart disease: an echocardiographic evaluation / Y.Sun, N.Blom, Y.Yu, P.Ma et al. // Int J Cardiovasc Imaging. -2003. - Vol.19.- P.295-299.
- Chronic right-sided myocarditis mimicking arrhythmogenic right ventricular dysplasia / P.J.Michaels, J.A.Kobashigawa, J.S.Child, M.C. Fishbein // Hum Pathol. -2000. - Vol.31, № 5. - P. 618-621.
- The arrhythmogenic right ventricle: dysplasia versus cardiomyopathy / G.Fontaine, F.Fontaliran, R. Andrade et al. // Heart Vessels. - 1995.- Vol. 10.- P. 227-35.
- Существуют ли идиопатические желудочковые аритмии? / Р.Б.Татарский, С.В.Гуреев, Л.Б.Митрофанова, Д.С.Лебедев // Анналы аритмологии. Приложение.- 2009. - №2. - С. 96.
- «Идиопатические» аритмии как симптом латентной болезни сердца: опыт постановки нозологического диагноза с помощью эндокардиальной биопсии / О.В. Благова, А.В. Недоступ, Е.А.Коган и соавт. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.- 2010.- № 1.- С.24-32.
- Школьников М. А. Диагностика и медикаментозное лечение желудочковых экстрасистол у детей / М. А. Школьников, В.В. Березницкая // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. - №2. - С. 60-67.
- Long-term follow-up of idiopathic ventricular arrhythmias in otherwise normal children / A. Tsuji, M.Nagashima, S.Hasegawa, et al. // Jpn Circulation J.- 1995.-Vol.59. - P.654-62.
- Long-term course and clinical characteristics of ventricular tachycardia detected in children by school-based heart disease screening / M.Iwamoto, I.Niimura, T.Shibata et al // Circ J. - 2005.- Vol.69.- P.273-6.
- Beaufort-Krol G. Natural history of ventricular premature contractions in children with a structurally normal heart: does origin matter? / G.Beaufort-Krol, S.Dijkstra, M.Bink-Boelkens // Europace. -2008.- Vol. 10. -P. 998-1003.
- Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles / F.Gaita, C.Giustetto, P.Di Donna, et al. // J Am Coll Cardiol. -2001.- Vol. 38. - P.364-70.
- Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function / T.S.Baman, D.C. Lange, K.J.Ilg et al. // Heart Rhythm. -2010. - Vol.7. -P.865- 869.
- Kakavand B. Frequent Ventricular Premature Beats in Children With a Structurally Normal Heart: A Cause for Reversible Left Ventricular Dysfunction? / B. Kakavand, H.O.Ballard, T. G.Disessa // Pediatr Cardiol. -2010.- Vol. 31. - P. 986-990.
- Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function / S.Niwano, Y.Wakisaka, H.Niwano et al. // Heart. -2009.-Vol. 95. - P. 1230-123.
- Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition / Y. M. Cha, G.K.Lee, K.W.Klarich, M.Grogan // Circ Arrhythm Electrophysiol. -2012. -Vol. 5. - P. 229-236.

16. Van Hare G. Indication for radiofrequency ablation in the pediatric population // *J.Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1997. - Vol. 8. - P.952-962.
17. Kugler J.D., Danford D.A., Deal B.J., et al. Radiofrequency Catheter Ablation for Tachyarrhythmias in Children and Adolescents. The Pediatric Electrophysiology Society // *N. Engl. J. Med.* - 1994; Vol.26. - P. 1481-1487.
18. Walsh E.P. Cardiac arrhythmias in children and young adults with congenital heart disease / E.P.Walsh, J.P.Saul, J.K.Triedman. - Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2001. - P. 201-234.
19. Бокерия Л.А. Катетерная абляция аритмий у пациентов детского и юношеского возраста / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревшвили. - М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. -1999. - 64 с.
20. Idiopathic ventricular arrhythmias originating-from the tricuspid annulus: prevalence, electrocardiographic characteristics and results: of radiofrequency catheter ablation / H.Tada et al. // *Heart. Rhythm.* - 2007. - Vol. 4. - P. 7-16.
21. Outflow tract tachycardia with R/S transition in lead V3: six different anatomic approaches for successful ablation / H. Tanner et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - No. 45. - P. 418-23.
22. Idiopathic monomorphic ventricular tachycardia originating from the left aortic sinus cusp in children: endocardial mapping and radiofrequency catheter ablation / M.B.Ponzalez y Gonzalez, J.C.Will, V.Tuzcu et al. // *Z Kardiol.* -2003. - Vol. 92(2). - P. 155-63.
23. Belhassen B. Radiofrequency ablation of «benign» right ventricular outflow tract extrasystole. A therapy that has found its disease? / B.Belhassen // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 1266-1268.
24. Chronic hemodynamic effects after radiofrequency catheter ablation of frequent monomorphic ventricular premature beats / Y.Sekiguchi, K.Aonuma, Y.Yamauchi et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* -2005. - Vol. 16. - P. 1057-1063.
25. Prospective assessment after pediatric cardiac ablation. Demographics, medical profiles and initial outcomes / G.F.Van Hare et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2004. -Vol.15. - P. 759-70.
26. Эпикардальная абляция желудочковой тахикардии у детей с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка / А.А.Якубов, А.Б.Романов, Е.А.Покушалов // *Вестник аритмологии.* - 2011.- №64.- С. 29-33.
27. Dixit S. Mapping for ventricular tachycardia / S.Dixit, D.J.Callans // *CarElectrophysiol Rev.* - 2002. - Vol.6 - P436-41.
28. Electrocardiographic predictors of successful ablation of tachycardia or bigeminy arising in the right ventricular outflow tract / M.A.Flemming et al. // *Am. J.Cardiol.* - 1999. - Vol. 84. - P. 1266.
29. Idiopathic Ventricular Arrhythmias Originating From the Aortic Root / T.Yamada et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 139-147.
30. Yamada T. Efficacy of electroanatomic mapping in the catheter ablation of premature ventricular contractions originating from the right ventricular outflow tract / T.Yamada, Y.Murakami // *J.Interv. Card.Electrophysiol.* - 2007. - Vol. 19(3). - P. 187-94.
31. Чернышов А.А.. Радиочастотная абляция идиопатической идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей: эффективность и влияние на внутрисердечную гемодинамику / Чернышов А.А., Ковалев И.А., Р.Б. Татарский // *Вестник аритмологии.* -№70. -.2012. -С.50-55.
32. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease / M.Takemoto, H.Yoshimura, Y.Ohba, et al. // *J Am Coll Cardiol.* -2005. -Vol. 45. -P. 1259-65.
33. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: Comparison with a control group without intervention / Bogun F, Crawford T, Reich S, et al. // *Heart Rhythm.* - 2007. - Vol.4. -P. 863-7.
34. Chronic hemodynamic effects after radiofrequency catheter ablation of frequent monomorphic ventricular premature beats / Y.Sekiguchi, K.Aonuma, Y.Yamauchi, et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* - 2005.- Vol.16. -P. 1057-63.

РАДИОЧАСТОТНАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У ДЕТЕЙ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЧАСТОТУ РЕЦИДИВОВ

О.В.Сорокваша, М.А.Школьникова, С.А.Термосесов

С целью оценки эффективности радиочастотной абляции (РЧА) идиопатических желудочковых аритмий (ЖА) в детском возрасте и факторов, влияющих на частоту рецидивов, обследованы и прооперированы 259 детей в возрасте от 5 до 17 лет (13,4±3,1 года; 153 мальчика) с идиопатическими ЖА. В исследование не включены больные с криокатетерной абляцией очага аритмии. В ходе обследования проводили антропометрию, лабораторные исследования крови и мочи, электрокардиографию, доплер-эхокардиографию, холтеровское ЭКГ-мониторирование (ХМ-ЭКГ), стресс-тест (тредмил-тест) по протоколу Bruce, модифицированному для детского возраста. Инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) проводилось под общей анестезией (91%) по стандартной методике, включая стимуляционное и активационное картирование. В большинстве случаев (82%) использовалось электроанатомическое картирование с помощью навигационной системы «CARTO» (Biosense Webster, США). Основными показаниями к РЧА аритмогенного фокуса послужили выявление признаков аритмогенной дисфункции миокарда и симптомность ЖА. В структуре ЖА значительно преобладали пациенты с частой одиночной и парной ЖЭ - 72% (187 детей). При этом в 49% случаев (127 детей) ЖА имела характер аллоритмии. В 26% (67 детей) ЖЭ сочеталась с залпами мономорфной ЖТ. На долю пароксизмальной ЖТ пришлось 2% (5 детей). Признаки аритмогенной дисфункции миокарда в виде дилатации полости левого желудочка (ЛЖ) и/или снижения фракции выброса на синусовом ритме выявлены в 59% (153 детей). Наиболее частой локализацией очага ЖА является выводной отдел (ВО) правого желудочка (ПЖ). Следующими по частоте встречаемости арит-

могенными зонами являлись синусы Вальсальвы (СВ) и свободная стенка ПЖ, которые выявлялись в 3 раза реже, чем ВОПЖ. К редким локализациям у детей можно отнести приточный отдел ЛЖ, верхушечный отдел межжелудочковой перегородки, выводной отдел ЛЖ, подклапанное пространство, на долю которых пришлось от 0,4% до 1%. В большинстве случаев (98%) имел место фокусный характер аритмии.

Наиболее высокая эффективность РЧА (96,1-100%) отмечена при фасцикулярных ЖТ и ЖТ из синусов Вальсальвы, более низкая - при ЖА из ВОПЖ и из области свободной стенки ПЖ (88,9% и 70,2% соответственно). Крайне низкая эффективность была характерна для эктопии из верхушечного отдела межжелудочковой перегородки. Интраоперационная эффективность после первичной процедуры РЧА составила 86,5%. При последующем наблюдении отсроченный или частичный эффект РЧА отмечен у 7 (2,7%) и 6 (2,3%) детей соответственно. У 7 (2,7%) детей проведено повторное оперативное вмешательство с эффективностью у 3 (1,2%) пациентов. Остальным детям (21 ребенок) повторная РЧА не проводилась. Рецидивы после первичной РЧА отмечены в 8,5% (22 ребенка). Среди них в 91% (20 детей) в ближайший и в 9% (2 ребенка) в отдаленный послеоперационные периоды. У 10 детей (3,9%) проведена повторная РЧА с эффективностью у 8 детей (3,1%). Таким образом, РЧА аритмогенного фокуса является эффективным и безопасным методом лечения ЖА у детей. Общая эффективность РЧА при ЖА составляет 85% и варьирует от 100% до 70% в зависимости от локализации эктопического очага.

RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN PEDIATRIC PATIENTS: ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS AND RISK FACTORS OF RECURRENCE

O.V. Sorokvasha, M.A. Shkolnikova, S.A. Termosov

To assess effectiveness of radiofrequency ablation (RFA) of idiopathic ventricular arrhythmias (VA) in pediatric subjects and risk factors of their recurrence, 259 children aged 13.4±3.1 years (5 17 years, 153 boys) with idiopathic VA were examined and surgically treated. Patients with cryocatheter ablation of arrhythmic foci were not included into the study. The study assessment included anthropometry, blood and urine lab tests, electrocardiography, Doppler echocardiography, Holter ECG monitoring, stress-test (treadmill-test) according to the modified Bruce protocol for children. The invasive electrophysiological study was performed under general anesthesia (91%) according to the commonly accepted technique which included stimulation and activation mapping. In a majority of cases (82%), the electroanatomic mapping using the CARTO navigation system (Biosense Webster, USA) was carried out. The primary indications to radiofrequency ablation of arrhythmogenic foci were presence of signs of arrhythmogenic myocardial dysfunction and symptomatic VA.

Patients with frequent single and coupled ventricular premature contractions (VPC) predominated in the structure of VA (187 children; 72%). In 49% of these cases (127 children), allorhythmia was documented. In 26% of cases (67 children), VPC were associated with bursts of monomorphic ventricular tachycardia (VT). Paroxysmal VT occurred in 5 children (2%). Signs of arrhythmogenic myocardial dysfunctions (left ventricular dilatation and/or depressed ejection fraction at the background of the sinus rhythm) were found in 59% of patients (153 pediatric subjects). The most widespread location of VA foci was the right ventricle outflow tract (RV OT). The second widespread arrhythmogenic areas were the aortic sinuses and the RV inflow area, which were revealed 3 times less than RV OT. Rare locations of arrhythmogenic foci in pediatric patients were the left ventricle inflow tract, apical part of inter-ventricular septum, left ventricular outflow tract, sub-valvular space, which took place in 0.4-1% of subjects. In a majority of cases (98%), the focal type of arrhythmia took place.

The highest effectiveness of RFA of 96.1-100% was observed in fascicular VT and VT originating from aortic sinus, whereas a lower effectiveness, in case of VA from RV OT and from the RV free wall (88.9% and 70.2%), respectively. The extremely low effectiveness was typical for ectopies in the apical of the inter-ventricular septum. The intra operational effectiveness after the primary RFA procedure was 86.5%. During the subsequent follow-up, a delayed or partial effect of RFA was noted in 7 patients (2.7%) and 6 patients (2.3%), respectively. In 7 children (2.7%), a repetitive intervention was performed, which turned out to be effective in 3 patients (1.2%). Other pediatric patients (n=21) did not undergo repetitive RFA. The recurrence after the primary RFA were found in 8.5% of cases (n=22), including 20 cases in the early post-operation period (91%) and 2 patients in the late post-operation period (9%). In 10 children (3.9%), a repetitive ablation was performed, which was effective in 8 cases (3.1%). Thus, RFA of arrhythmogenic focus is an effective and safe method of the VA treatment in pediatric patients. The total effectiveness of RFA in VA is 85% (100% through 70%) depending of the ectopic focus location.

Е.А.Цуринова, С.В.Попов, Э.Р.Бернгардт, Н.И.Ананьева, В.М.Тихоненко, Т.В.Трешкур

ПОДБОР АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ НОВОГО МЕТОДА МНОГОСУТОЧНОГО ТЕЛЕМОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

С целью оценки возможности использования метода многосуточного мониторинга с телеметрией для оптимальной по срокам коррекции диагностированных и клинически значимых нарушений ритма обследовано 30 пациентов.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, многосуточное телемониторирование электрокардиограммы, антиаритмическая терапия

To assess potentialities of application of multi-day ECG monitoring with telemetry to reach an optimal time of correction of already diagnosed and clinically significant arrhythmias, 30 patients were examined.

Key words: ventricular premature contractions, atrial fibrillation, multi-day ECG telemonitoring, antiarrhythmic therapy.

Хорошо известен афоризм: «Qui bene diagnoscit, bene curat» («Кто хорошо диагностирует, хорошо лечит»), с которым невозможно не согласиться. Но, к сожалению, при этом необходимо добавить, что современные средства лечения не всегда эффективны и безопасны. Чтобы дойти до конечного пункта - выбора правильной тактики лечения, необходимо решить несколько задач: регистрация и грамотная диагностика аритмии; получение доказательств связи аритмического события с клиническими данными (симптомами); подбор патогенетически обоснованной, эффективной и безопасной терапии. Любая из этих задач непростая, но, возможно, наиболее сложной и ответственной является последняя.

На практике врач, назначив лекарственное средство, не может быть абсолютно уверен, что оно действует правильно, не проявив своих побочных эффектов. Поэтому будет как нельзя уместным высказывание D.Zipes: «Лечение вправе рассматриваться как новая болезнь, отрицательные последствия которой для больного должны быть значительно меньшими, чем причиняемые основным заболеванием, ибо в ряде случаев ятрогенное заболевание может быть гораздо тяжелее основного». Особенно это справедливо по отношению к антиаритмическим препаратам (ААП), так как их прием часто связан с существенным риском. Каким бы способом не лечили аритмии: консервативным или хирургическим, необходимо контролировать не только эффективность терапии, но и возможные её осложнения [1-4]. Доказаны и несовершенства тестирования ААП с помощью острых лекарственных проб. К недостаткам метода можно отнести: необходимость специально оборудованного кабинета, участие врача, владеющего основами реанимации, но самое главное - частое несовпадение эффекта внутривенно введенного средства (для купирования аритмии) и протекторного действия этого же препарата, назначенного для перорального приема [5-7].

До недавнего времени «золотым стандартом» проверки результатов антиаритмической терапии (ААТ) считался метод холтеровского мониторирования (ХМ) [6]. Почти «идеальным» казался способ непрерывного мониторирования ЭКГ в течение 1-3 суток до лечения и столько же на фоне ААТ, причем «нагрузоч-

ная» доза каждого последующего ААП назначалась через промежуток времени, равный длительности действия предыдущего. Метод требовал продолжительного и многократного проведения мониторирования ЭКГ и был достаточно утомительным [6]. Иногда при ХМ использовались критерии оценки эффективности ААП при сравнении двухсуточных записей ЭКГ, выполненных в коротком промежутке времени. Однако и тут есть «подводные камни». Даже данные холтеровских исследований, проведенных с интервалом в 1-3 дня переменны, а если перерыв составляет более 1-2 недель, то результаты становятся еще сомнительней. При промежутке больше 3 месяцев эта разница становится настолько значительной, что оценка эффективности ААТ у большинства исследуемых больных просто не будет достоверной [6, 9, 10]. Но, пожалуй, главное ограничение метода ХМ - результаты могут быть получены только по окончании периода наблюдения. Это не позволяет врачу оперативно реагировать на появление побочных и проаритмогенных эффектов лекарственных препаратов.

Для устранения указанных недостатков разработан новый метод мониторирования ЭКГ с телеметрическим контролем. В зависимости от «экстренности» случая передача ЭКГ может происходить максимум каждые десять минут. На основании полученной информации возможна «обратная связь» с больным с целью коррекции лечения. Благодаря телеметрии результаты могут быть переданы и получены немедленно, причем передается не только ЭКГ во время события, но и вся предшествующая информация (фон, на котором возникли нежелательные события, его начало и окончание). Следовательно, новый метод сочетает в себе все достоинства многосуточного мониторирования (ММ) и телеметрии. Несмотря на то, что он стал использоваться сравнительно недавно, уже получены убедительные сведения, что с его помощью улучшается диагностика, метод способствует оптимизации лечения и снижению его стоимости [11-14]. Поэтому целью настоящей работы явилась оценка возможности использования метода ММ ЭКГ с телеметрией для оптимальной по срокам коррекции диагностированных и клинически значимых нарушений ритма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 30 пациентов, у которых для подбора эффективного и безопасного ААП использовался метод ММ ЭКГ. Участники имели следующие заболевания: 8-х больных - гипертоническую болезнь, 5 - ишемическую болезнь сердца (ИБС), по двое больных имели системную дисплазию соединительной ткани, кардиомиопатию (неуточненную), врожденный порок сердца, по одному пациенту имели идиопатическую легочную гипертензию, катехоламинэргическую желудочковую тахикардию (ЖТ), врожденный (транзиторный) синдром удлиненного интервала (СУИ) QT, дилатационную кардиомиопатию и гипертрофическую кардиомиопатию. У 9-ти нарушения ритма были идиопатическими, каких-либо заболеваний/структурных изменений сердца обнаружено не было. 28 пациентов во время наблюдения находились на амбулаторном лечении, 2 больных - в стационаре.

Показаниями к проведению ММ ЭКГ для подбора ААП у 30 больных послужили симптомные нарушения ритма, которые существовали у них от 6 месяцев до 3,3 лет. У 18 больных - желудочковая аритмия (ЖА) в патологическом количестве: одиночные, парные желудочковые эктопические комплексы (ЖЭК), пароксизмы неустойчивой и устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ). Количество ХМ, поставленных при предыдущем лечении, составило в среднем $8,2 \pm 3,7$. У 16 пациентов с ЖА предшествующая ААП была безуспешной, двум пациенткам с жизнеугрожающими ЖА подбор терапии под контролем телеметрии был начат сразу после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Известно, что подавляющее большинство больных с ЖА имеют благоприятный прогноз и не всегда требуют специфической ААП [15, 16]. Однако при плохой переносимости ЖА следует рассматривать как медикаментозную терапию, так и хирургическое вмешательство [17], оставляя окончательный выбор метода лечения за больным.

В группу больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ПФП) вошли 12 пациентов, страдающих артериальной гипертензией, у 8 из которых предшествующая ААП характеризовалась как безуспешная - ПФП регистрировалась с частотой $3,4 \pm 2,6$ пароксизма в неделю, а количество ХМ, контролирующих подбор ААП до ММ ЭКГ составило в среднем $6,3 \pm 3,5$. У четырех (из 12) пациентов с ПФП показаниями для ММ ЭКГ послужили появившиеся редкие немотивированные пресинкопы и синкопы на фоне уже проводимой ААП. Все пациенты с ПФП, вошедшие в исследование имели значение риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS₂VASC > 2 и, соответственно, получали антикоагулянтную терапию.

Методика мониторинга

В работе использовался программно-аппаратный комплекс «Кардиотехника-07» для ММ ЭКГ с беспроводными каналами связи стандарта GSM, G3, G4 с передачей на кардиосервер в любое время текущей и сохраненной ЭКГ. ТУ 9441-007-15192471-2006; регистрационное удостоверение № ФСР 2008/01748. Приме-

нялись одноразовые электроды Unilect для длительного мониторинга ЭКГ. Пациенту устанавливался ММ ЭКГ, в котором применялась система 3-канальной записи (V4, Y, V6) ЭКГ с 7 грудными электродами. Пациенту выдавался программно-аппаратный комплекс (ноутбук), с помощью которого он должен был передавать ЭКГ на сервер. Врач, получая информацию с кардиосервера через интернет на рабочий компьютер, анализировал ее с помощью программы «KTResult 3». Пациенту выдавалась инструкция по передаче ЭКГ через интернет, дневник для регистрации субъективных ощущений, дополнительные электроды для замены, стандартная схема расположения электродов на грудной клетке, давались рекомендации по образу жизни во время ММ. При необходимости пациент мог отклеить электроды на некоторое время и затем наклеить их вновь. Далее следовал этап наблюдения, который проходил либо без терапии, либо на фоне лекарств, назначенных ранее. С установленной заранее периодичностью (чаще - 1 раз в сутки) или после возникновения симптомов, по поводу которых проводилось обследование, пациент (или его родственник) передавали запись ЭКГ на сервер. Врач ежедневно связывался с пациентом по телефону для получения сведений об его самочувствии.

Этап наблюдения обычно продолжался 3-4 суток. Второй, основной этап, заключался собственно в подборе ААП. С учетом диагноза, характера нарушений ритма/проводимости, индивидуальных особенностей больного и результатов предыдущих обследований назначался ААП. Пациенту давалась четкая инструкция о времени начала приема лекарства и его дозе, при этом запись ЭКГ на монитор продолжалась непрерывно. Если у больного появлялись какие-то новые жалобы, то он сообщал об этом врачу, и ЭКГ передавалась раньше намеченного времени. Все результаты ММ анализировались в сравнении. После оценки эффекта вновь назначенного средства принималось решение о продолжении лечения этим препаратом, об увеличении, уменьшении или сохранении его дозы. Подбор дозы ААП (при отсутствии нежелательных явлений) продолжался в течение времени, необходимого для окончательного заключения об эффективности лекарства. При его неэффективности или появлении нежелательных явлений препарат отменялся. Через время, равное сроку окончания действия этого средства, назначался другой ААП. В случае невозможности подбора эффективного ААП делались соответствующие выводы, о чем сообщалось пациенту (и лечащему врачу); рекомендовались другие методы лечения.

Осложнений при использовании ММ ЭКГ не наблюдалось. 2 пациента (4,8%) отметили умеренно выраженное раздражение в месте наложения электродов (гиперемия участков кожи), которые быстро прошли при перестановке электродов на соседние участки и обработки кожи антигистаминной мазью.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность подбора ААП у 30 больных составила от 4 до 30 суток (в среднем - $11,3 \pm 3,2$). Следует отметить, что оценка эффективности лечения производи-

лась по общепринятым критериям: уменьшение числа одиночных ЖЭК более чем на 75%, парных ЖЭК - на 90%, а эпизодов неустойчивой ЖТ - на 100% [6]; исчезновение пароксизмов ФП, обмороков и полубормочных состояний, если они были аритмогенными.

Что касается 16 больных с ЖА, то у 7 из них использовался только один ААП, который сразу продемонстрировал свою эффективность и отсутствие побочных эффектов. Такой быстрый успех можно объяснить тем, что перед назначением ААП пациенты тщательно обследовались - исключался ишемический характер аритмии, оценивалось участие вегетативной нервной системы в аритмогенезе. В результате такого подхода лечение начиналось с препарата, положительный эффект которого уже можно было прогнозировать [18]. Так, при указании на четкую связь эктопической активности с состоянием покоя и при отсутствии ЖА во время физической активности предпочтение отдавалось этацизину - учитывалась холинолитическая активность этого ААП. Напротив, при преимущественной нагрузочной аритмии терапия начиналась с бета-адреноблокаторов. При смешанном характере аритмии, например, в дневное и ночное время - пациенты получали комбинацию бета-адреноблокаторов с этацизином. У 4 пациентов, чтобы добиться оптимального эффекта, потребовалось применить последовательно два ААП, у 3 - три, а один пациент нуждался одновременно в двух препаратах. Подбирались дозы ААП, время приема; отслеживались в динамике изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС), интервалов PQ, QT, ширины комплексов QRS.

Эффективность подобранных лекарств, доз и времени их приема у всех лечившихся проверялась не менее чем в течение 3 суток после достижения результата лечения. Это было необходимо, чтобы убедиться в отсутствии нежелательных (и проаритмогенных) свойств лекарств. У 3-х из 16 пациентов с идиопатической ЖА ни один из назначаемых ААП не был результативен - пациенты были направлены и согласились на хирургическое лечение. Еще у одного пациента с неустойчивой ЖТ, которому быстро был подобран эффективный ААП, в первые же двое суток приема проявились его побочные свойства (СА блокада высокой степени). Консервативная терапия была признана неперспективной и пациента направили на хирургическое лечение. Подростку 14 лет с катехоламинэргической ЖТ и девочке 6 лет с врожденным СУИ QT и двунаправленной веретенообразной типа «пируэт» («torsade de pointes») ЖТ с имплантированными ИКД для уменьшения числа пароксизмов ЖТ и, соответственно, количества срабатываний ИКД с помощью ММ ЭКГ подбиралась ААТ, на что потребовалось 8 и 11 суток соответственно.

Таким образом, у всех пациентов с желудочковыми нарушениями ритма при помощи ММ ЭКГ удалось выработать врачебную тактику: либо подобрать оптимальный ААП, либо доказать неэффективность (и невозможность) консервативной терапии и убедить пациентов в необходимости РЧА эктопического очага.

У половины из 12 больных с ПФП метод ММ ЭКГ позволил подобрать эффективную профилактическую ААТ с сохранением синусового ритма на протяжении

в среднем $8,3 \pm 3,6$ мес. У троих пациентов на фоне терапии были диагностированы клинически значимые паузы, послужившие показанием к имплантации ЭКС. В последующем под контролем ММ ЭКГ этим пациентам была подобрана эффективная профилактическая ААТ. У 2 больных с учетом длительности регистрации ФП, данных инструментальных методов обследования была диагностирована постоянная ФП и проведена терапия, контролирующая частоту сокращений желудочков. У одного пациента с ПФП и пресинкопальными состояниями во время ММ ЭКГ зарегистрировать аритмические причины нарушения сознания не удалось. Больному был проведен tilt-test, который выявил вазовагальный обморок, и в дальнейшем ему были даны рекомендации, выполнение которых послужило эффективной профилактикой обмороков.

Побочные эффекты препаратов отмечены у 4 больных в виде появления различных нарушений проводимости, что послужило основанием для коррекции доз ААП, замены или отмены лекарства. Проаритмогенность ААП зафиксирована в одном случае. Мы убедились, что особенно ценными оказались возможности метода ММ ЭКГ в максимально быстрой диагностике побочных и проаритмогенных эффектов ААП, что в ряде случаев позволило избежать тяжелых клинических осложнений. Для демонстрации этого безусловно-преимущества ММ перед обычным ХМ мы приводим клинический пример № 1.

Пациент К. 52 лет, обратился к аритмологу «ФЦ СКЭ им. В.А.Алмазова» (Центр) с жалобами на неприятные ощущения частых перебоев и сердцебиений, головокружение, слабость и одышку при ходьбе в среднем темпе. Анамнез заболевания: знает о существовании ЖА последние 2 года. На ЭКГ при синусовом ритме с частотой 75 в 1 мин была зарегистрирована желудочковая бигеминия. Во время ХМ - суточное количество ЖЭК 11500 в сутки, 10 пароксизмов неустойчивой ЖТ с частотой до 130 в 1 мин. Нарушения ритма регистрировались как днем, так и ночью, но во время сна их было больше в 2 раза (из расчета количества ЖА в час). Таким образом, аритмия носила преимущественно ночной характер. На ЭхоКГ патологии не выявлено. Из амбулаторной карты известно, что кардиологом поликлиники по месту жительства по поводу «ЖА высоких градаций» (IVB по B.Low) был назначен амиодарон в дозе 200 мг в сутки. Однако через 7 месяцев от начала терапии в связи с обнаруженным гипертиреозом, амиодарон был отменен; функция щитовидной железы восстановилась через 3 месяца. Далее последовательно назначались бета-адреноблокаторы и несколько препаратов I класса, в связи с неэффективностью которых пациенту была выполнена РЧА правожелудочкового эктопического очага с хорошим эффектом при выписке из стационара. Через 2 месяца после инвазивного вмешательства аритмия возобновилась.

При обращении в Центр: на ЭКГ на фоне синусового ритма 73 в 1 мин регистрировалась неустойчивая мономорфная парасистолическая правожелудочковая ЖТ с частотой 136 в 1 мин, предположительно из выходного тракта правого желудочка. В сравнении

с ЭКГ до РЧА по морфологии ЖЭК были совершенно идентичны, что свидетельствовало о рецидиве того же очага желудочковой эктопии. На мониторе ЭКГ и АД - синусовый ритм, количество ЖЭК 11 235 за сутки, преобладание в ночное время. Эпизоды ускоренного желудочкового парасистолического ритма (9 ночью), пароксизмы неустойчивой мономорфной парасистолической ЖТ с ЧЖС до 120 в 1 мин (2 днем и 3 ночью). АД - в пределах нормы. Проба с физической нагрузкой отрицательная при толерантности выше средней (выполнена нагрузка в объеме 10 МЕТ). Во время нагрузки ЖА полностью исчезла, возобновились только на 2-ой минуте восстановительного периода. На ЭхоКГ, выявлено увеличение правого предсердия и правого желудочка без нарушения его сократительной функции; трабекулярность боковой стенки и верхушки правого желудочка. По данным МРТ сердца характерных признаков аритмогенной дисплазии правого желудочка и миокардита не обнаружено. Диагноз: Кардиомиопатия (неуточненная). Правожелудочковая парасистолия, одиночная и парная. Пароксизмы парасистолического мономорфного неустойчивого ускоренного желудочкового ритма и ЖТ. ХСН 0 ст.

С учетом длительности и безуспешности ААТ на протяжении последних 16 месяцев (12 ХМ за 14 месяцев) в дальнейшем подбор ААП было решено проводить с помощью ММ ЭКГ. В среднем за первые двое суток (без терапии) было зарегистрировано 11785 одиночных ЖЭК; из них 7878 - ночью; 30 эпизодов неустойчивой ЖТ с ЧЖС от 111 до 132 в 1 мин преимущественно ночью. Учитывая анамнестические данные о неэффективности целого ряда ААП (и имевших место осложнениях), в наличии оставалось лишь 2 ААП - соталол и этацизин. На фоне приема соталола в суточной дозе 160 мг, с которого было начато лечение, через 3 суток количество желудочковых парасистол возросло в 1,6 раз, достигнув 18000 в сутки, что было расценено как вероятный проаритмогенный эффект. Препарат был отменен, и через 48 часов количество ЖЭК вернулось к исходному уровню, что подтвердило наше предположение о проаритмогенности соталола у данного больного.

Далее на 7 сутки ММ пациенту был назначен этацизин, с которым предварительно была проведена лекарственная проба. Через 2 часа от момента приема лекарства было отмечено полное исчезновение ЖЭК, что позволило прогнозировать его эффективность. Через сутки после начала приема этацизина в суточной дозе 100 мг количество ЖЭК уменьшилось в 2 раза, побочных эффектов замечено не было, доза была увеличена до 150 мг в сутки. На 3 сутки регистрировалось лишь 34 ЖЭК при полном исчезновении пароксизмов ЖТ. ММ ЭКГ продолжалось еще 3 дня, как для подтверждения достигнутого эффекта лечения, так и для исключения возможных осложнений терапии. Пациент отметил клиническое улучшение - исчезли ощущения перебоев, головокружение, значительно уменьшились одышка и слабость. Таким образом, за 13 дней ММ ЭКГ с телеметрией, проведенного в амбулаторных условиях (пациент всё это время продолжал работать), удалось быстро обнаружить проаритмо-

генность одного ААП (соталола) и доказать эффективность и безопасность другого (этацизина). Через 6 месяцев было начато постепенное снижение дозы этацизина также под контролем ММ ЭКГ. Титрование дозы показало, что минимальная доза 25 мг (на ночь) была эффективна - ЖЭК не регистрировались. Эффект терапии сохраняется уже 2 года, обсуждается вопрос о полной отмене ААТ. Пациент продолжает наблюдаться.

Следующий клинический пример (№ 2) иллюстрирует оперативность как в предупреждении проаритмогенности ААП, так в выборе правильной лечебной тактики. В Центр обратился пациент С. 61 года с жалобами на частые перебои, сердцебиение, одышку при минимальной ФН, слабость, которые беспокоили его примерно 12 месяцев. За десять месяцев до обращения больной лечился в районной поликлинике, диагноз: ИБС, ЖЭК. Проводимая терапия (бета-адреноблокаторы и нитраты в различных дозировках) была неэффективна. Кардиологом Центра был обследован (в том числе ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ ЭКГ, проба с ФН). Данных за ИБС получено не было. Во время ХМ выявлены частые ЖЭК: одиночные, парные; пароксизмы мономорфной неустойчивой ЖТ (рис. 1).

В течение следующих 1,5 месяцев амбулаторно проводилась терапия ритманормом, дифенином, аллапинином под контролем ХМ (6 исследований) - без эффекта. Перед назначением амиодарона при УЗИ щитовидной железы у пациента был диагностирован рак щитовидной железы, однако онкологическая операция откладывалась из-за «жизнеопасных нарушений ритма». Больной был госпитализирован для ускорения подбора ААТ. От предложенной ему РЧА эктопического очага больной категорически отказывался. Пациенту был назначен соталол и контроль за ААТ проводился с помощью ММ ЭКГ



Рис. 1. Фрагменты многосуточного мониторинга больного С. на этапе наблюдения (объяснение в тексте).

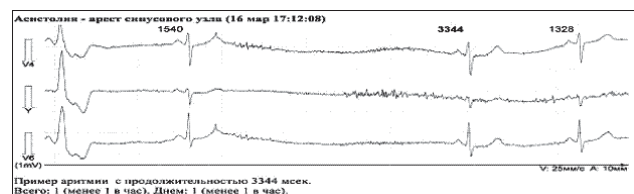


Рис. 2. Фрагмент многосуточного мониторинга больного С. на этапе лечения (объяснение в тексте).

с телеметрией. Наблюдение началось, как обычно, без терапии, а затем на фоне назначенного 160 мг соталола. В первые сутки приема было зарегистрировано 17 550 одиночных ЖЭК и 38 пароксизмов неустойчивой ЖТ и обсуждался вопрос об увеличении суточной дозы препарата. Однако на вторые сутки был зарегистрирован эпизод синоатриальной (СА) блокады (пауза 2512 мс) на фоне синусового ритма с ЧСС 76 в 1 мин. Соталол был отменен ввиду его неэффективности и появления побочного эффекта. Еще через сутки после отмены (на фоне полного восстановления СА проводимости) была назначена начальная доза этацизина - 75 мг/сут.

В течение 3 суток приема ААП IC класса наметилась отчетливая тенденция к уменьшению количества ЖЭК, исчезли пароксизмы ЖТ. Самочувствие больного улучшилось - перебои и сердцебиение почти не беспокоили. Однако на 4 сутки приема этацизина была зарегистрирована пауза - 3344 мс (СА блокада II степени II типа 3:1) на фоне синусовой брадикардии, вероятно, связанной с СА блокадой II степени II типа 2:1 (рис. 2). Таким образом, ААП признана бесперспективной. При отсутствии ММ ЭКГ с телеметрическим контролем эпизоды длительных пауз, как осложнение терапии ААП, могли быть не зарегистрированы, так как отмечались не ежедневно и были бессимптомными.

Этацизин, как эффективный ААП, мог быть рекомендован для постоянного приема, что существенно увеличило бы риск осложнений. Больного удалось убедить в необходимости оперативного лечения аритмии. На отделении интервенционной аритмологии Центра была проведена успешная РЧА эктопического очага (выходной тракт правого желудочка, задняя стенка, парасептально). На контрольном ХМ ЭКГ через 10 дней после РЧА ЖА не регистрировались. Успешное хирургическое лечение ЖА снизило риск осложнений во время онкологической операции, которая была выполнена через 2 недели.

Итак, попытки подобрать ААП в течение 1,5 месяцев под контролем 6 ХМ не увенчались успехом. Применение же ММ ЭКГ позволило в более короткие сроки (9 дней) выработать правильную тактику ведения больного, и избежать серьезных осложнений ААП.

Таким образом, наш опыт применения ММ ЭКГ позволил продемонстрировать новый метод быстрого, эффективного и безопасного выбора правильной тактики ведения больных с аритмиями. Несомненным достоинством метода является возможность длительно дистанционно наблюдать пациентов амбулаторно в условиях привычного для них образа жизни, обеспечивая при этом полную безопасность антиаритмического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш., Оганов Р.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник Аритмологии, № 59, 2010, с. 53 - 77.
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца // СПб.: Гиппократ. - 1992. - С. 64 - 65, 99.
3. Голицын С.П. Грани пользы и риска при лечении желудочковых нарушений ритма сердца // Междунар. журн. мед. практики, № 10, 2000, с. 56 - 64.
4. Голицын С.П. Принципы фармакотерапии желудочковых нарушений ритма сердца // Клинич. фармакология и терапия, № 3, 1997 с. 14 - 38.
5. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. Практические аспекты диагностики и лечения нарушений ритма сердца // Терапевт. арх., Т. 59, № 5, 1987 с. 138 -142.
6. Чирейкин Л.В., Апарина И.В. Новая методика подбора антиаритмической терапии у больных с ИБС, страдающих желудочковой экстрасистолией // Вестник Аритмологии, № 21, 2001, с. 38- 42
7. Шугушев Х.Х. Сопоставление результатов фармакодинамики и фармакокинетики этацизина при разовом внутривенном введении // Кардиология, Т. 25, № 4, 1985, с. 32 - 40.
8. Тихоненко В. М. Холтеровское мониторирование (методические аспекты) // СПб.: Инкарт. - 2006, с. 4.
9. Pratt CM., Slymen D.J.: The canging baseline of complex ventricular arrhythmias: a new consideration in as sessing long-term antiarrhythmic drug therapy // New Engl. J. Med., 1985: 313, 144.
10. Schmidt G., Barthel P.: Problems relating to the spontaneous variability arrhythmia in controlling an antiarrhythmic therapy. // J.Amb.Mon., 1991: 4, 43.
11. Попов С.В., Трешкур Т.В., Цуринова Е.А., Тихоненко В.М. Способ диагностики жизнеопасных редко возникающих нарушений ритма и проводимости с помощью многосуточного мониторирования ЭКГ с телеметрическим контролем // Новая медицинская технология. Разрешение ФС № 2011/442 от 23.12.2011 г.
12. Цуринова Е.А., Трешкур Т.В., Тихоненко В.М., Попов С.В. Способ подбора антиаритмической терапии с помощью многосуточного холтеровского мониторирования ЭКГ с телеметрическим контролем // Новая медицинская технология. Разрешение ФС № 2011/443 от 23.12.2011 г.
13. Chachques J. C., Bilich C., Figueroa M. Home Monitoring in cardiology including radar technology // Abstract of the ISHING Congress. - 2011. - P. 22.
14. Цуринова Е.А., Трешкур Т.В., Тихоненко В.М. и др. Первый опыт клинического применения многосуточного мониторирования ЭКГ с телеметрической передачей данных // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, том 13. № 2., 2012, с. 5 -14.
15. Bigger J.T. Current approaches to drug treatment of ventricular arrhythmias // Am. J. Cardiol. - 1987. - V. 60. - P. 10f - 20f.
16. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S et al. Ventricular Arrhythmias in the Absence of Structural Heart Disease // JACC - V. 59, issue 20, May 2012.
17. Ревешвили А.Ш. [и др.] Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств // Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). - 3-е изд., доп. и перераб. - М.: Макс Пресс,

2013 г - с. 596.

18. Трешкур Т.В. Дифференцированный подход к ле-

чению аритмий // Журнал Доктор.Ру специальный выпуск, Кардиология, №3, 2008, с. 14 - 19.

ПОДБОР АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ НОВОГО МЕТОДА МНОГОСУТОЧНОГО ТЕЛЕМОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Е.А.Цуринова, С.В.Попов, Э.Р.Бернгардт, Н.И.Ананьева, В.М.Тихоненко, Т.В.Трешкур

С целью оценки возможности использования метода многосуточного мониторирования (ММ ЭКГ) с телеметрией для оптимальной по срокам коррекции диагностированных и клинически значимых нарушений ритма обследовано 30 пациентов, в том числе 8-х больных гипертонической болезнью, 5 - ишемической болезнью сердца, по двое больных системной дисплазией соединительной ткани, неуточненной кардиомиопатией, врожденным пороком сердца, по одному пациенту с идиопатической легочной гипертензией, катехоламинэргической желудочковой тахикардией (ЖТ), синдромом удлиненного интервала QT, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиями. У 9-ти нарушения ритма были идиопатическими. У 18 больных выявлены желудочковые аритмии (ЖА), в группу больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ПФП) вошли 12 пациентов. Использовался программно-аппаратный комплекс «Кардиотехника-07» для ММ ЭКГ с беспроводными каналами связи стандарта GSM, G3, G4 с передачей на кардиосервер в любое время текущей и сохраненной ЭКГ. Длительность подбора антиаритмической терапии (ААТ) у 30 больных составила от 4 до 30 суток (в среднем - $11,3 \pm 3,2$). Эффективность ААТ, доз и времени их приема у всех лечившихся проверялась не менее чем в течение 3 суток после достижения результата лечения. У 3-х пациентов с идиопатической ЖА ни один из назначаемых ААП не был результативен - они были направлены на хирургическое лечение. У всех пациентов с желудочковыми нарушениями ритма при помощи ММ ЭКГ удалось выработать врачебную тактику: либо подобрать оптимальный ААП, либо доказать неэффективность (и невозможность) консервативной терапии и убедить пациентов в необходимости РЧА эктопического очага. У половины из 12 больных с ПФП метод ММ ЭКГ позволил подобрать эффективную профилактическую ААТ с сохранением синусового ритма на протяжении в среднем $8,3 \pm 3,6$ мес. Таким образом, применение ММ ЭКГ позволило быстро подобрать ААТ у большинства больных.

SELECTION OF AN EFFECTIVE ANTIARRHYTHMIC THERAPY USING A NOVEL TECHNIQUE OF MULTI-DAY TELEMONITORING OF ELECTROCARDIOGRAM

E.A. Tsurinova, S.V. Popov, E.R. Berngardt, N.I. Ananyeva, V.M. Tikhonenko, T.V. Treshkur

To assess potentialities of application of multi-day (MD) ECG monitoring with telemetry to reach an optimal time of correction of already diagnosed clinically significant arrhythmias, 30 patients were examined, including 8 patients with arterial hypertension, 5 patients with coronary artery disease, 2 patients with the connective tissue systemic dysplasia, cardiomyopathy of an undetermined origin, and congenital heart disease each, and 1 patient with idiopathic pulmonary hypertension, catecholaminergic ventricular tachycardia (VT), long QT syndrome, dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy each. Nine patients had idiopathic arrhythmias.

Ventricular arrhythmias (VA) were revealed in 18 patients, 12 patients constituted the patient group with paroxysmal atrial fibrillation (AF). For MD ECG, the "Kardiotekhnika 07" device with wireless channels in the GSM, G3, G4 standard and transfer of current or saved ECG onto CardioServer any time. The duration of selection of an effective antiarrhythmic therapy (AAT) in 30 patients was 11.3 ± 3.2 days (4-30 days).

The effectiveness of AAT, its doses and the time of intake was verified in all study subjects no less than within 3 days following the achievement of the treatment effect. In 3 patients with idiopathic VA, none of AATs taken was effective; the patients were referred for surgical treatment. In all patients with ventricular arrhythmias, MD ECG permitted one to select an optimal treatment strategy, either to find an optimal or to confirm ineffectiveness (and impossibility) of the medical treatment (conservative therapy) and to persuade patients to undergo RFA of an ectopic focus. In a half of patients with paroxysmal AF, the MD ECG technique permitted one to select the effective protecting AAT to maintain the sinus rhythm for 8.3 ± 3.6 months. Thus, the use of MD ECG permitted one to perform the fast AAT selection in most patients.

А.А.Нечепуренко, Н.Н.Илов, А.А.Абдулкадыров, Д.Р.Паскеев, Д.Г.Тарасов

РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ КАВОТРИКУСПИДАЛЬНОГО ПЕРЕШЕЙКА:

ВАЖНА ЛИ КЛИНИЧЕСКАЯ ФОРМА ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ?

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Астрахань

С целью изучения особенностей процедуры радиочастотной абляции кавотрикуспидального перешейка у больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами трепетания предсердий обследовано и прооперировано 197 пациентов (средний возраст 55,7±11,1 лет, 65,5% мужчин).

Ключевые слова: типичное трепетание предсердий, кавотрикуспидальный перешеек, радиочастотная катетерная абляция, внутрисердечное электрофизиологическое исследование, ремоделирование

To study peculiar features of radiofrequency ablation of cavotricuspid isthmus in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial flutter, 197 patients aged 55.7±11.1 years (men: 65.5%) were examined and surgically treated

Key words: typical atrial flutter, cavotricuspid isthmus, intracardiac electrophysiological study, radiofrequency ablation, remodeling

Трепетание предсердий (ТП) - одно из наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца. Несмотря на отсутствие официальной клинической классификации ТП, подразумевающей деление на пароксизмальную, персистирующую и постоянную формы, практические врачи активно используют эти понятия, экстраполируя имеющуюся классификацию фибрилляции предсердий (ФП) и на ТП [9]. Изначально эти градации создавались для выбора тактики антикоагулянтной и антиаритмической терапии у больных с ФП. Позднее были получены данные, указывающие на разные патогенетические аспекты клинических форм ФП, что стало толчком к поиску дифференцированной хирургической тактики в отношении больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Таким образом, за относительно короткий промежуток времени критерии, созданные для определения риска осложнения заболевания, приобрели прогностическое значение и стали в ряде случаев определять относительную вероятность успеха лечения.

Согласно существующим отечественным и зарубежным рекомендациям по терапии типичного ТП, катетерная радиочастотная абляция (РЧА) кавотрикуспидального перешейка (КТП) является методом лечения, который позволяет пациенту полностью избавиться от необходимости приема антиаритмических препаратов. По данным отечественных авторов, оценивших 8-летний период клинического наблюдения за прооперированными больными, эффективность этого вида лечения составляет 87% после первой процедуры и может достигать 100% после проведения повторных операций [1].

Описанными трудностями в достижении истмус-блока являются анатомические причины: толстые гребенчатые мышцы, наличие «карманов», выраженный мышечный евстахийев гребень [16]. Накопленные данные позволяют предположить наличие анатомических различий КТП и смежных структур, участвующих в круге re-entry, у больных с разными клиническими формами ТП. Так, коллектив авторов из Японии на основании проведенных диагностических маневров и данных внутрисердечного ультразвукового исследования установил, что пограничный гребень более тол-

стый и непрерывный у больных с персистирующим ТП [8]. В работе А. Da Costa и соавт. была показана электрофизиологическая неоднородность КТП у больных с пароксизмальным, хроническим ТП и группой контроля. Увеличенное время проведения возбуждения по КТП в направлении против часовой стрелки у больных с персистирующим ТП исследователи связали с анатомическими различиями в исследованных группах: объемами левого и правого предсердий (ЛП и ПП), длиной септального и нижнего истмусов, которые имели достоверно более высокие значения при хроническом ТП [12].

Можно предположить, что описанные анатомические особенности могут иметь значение при проведении процедуры РЧА КТП, в том числе и оказывать влияние на ее эффективность. Нам не удалось найти отечественных и зарубежных работ, в которых бы проводилось прямое сравнение процедур РЧА КТП у больных с разными клиническими формами ТП, что и послужило отправной точкой для планирования данной работы. Целью исследования явилось изучение особенностей процедуры радиочастотной абляции кавотрикуспидального перешейка у больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами трепетания предсердий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 1.05.12 г. по 31.04.13 г. в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (Астрахань) было проведено 197 процедур РЧА КТП. Прооперированные пациенты с пароксизмальной формой ТП (61,4%) составили первую группу, больные с персистирующей (14,7%) и постоянной формами ТП (23,9%) были включены во вторую группу. Средний возраст прооперированных составил 55,7±11,1 лет, преобладали мужчины (129 пациентов - 65,5%). До операции проводилось обследование, включающее регистрацию ЭКГ в 12-ти отведениях, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, коронароангиографию (по показаниям). Если у пациента на момент госпитализа-

ции основной ритм сердца соответствовал ТП, выполняли чреспищеводную ЭхоКГ для исключения тромбов в ушке ЛП.

Выявлена высокая коморбидность ТП и артериальной гипертензии (АГ) (табл. 1): 47% прооперированных имели повышенные значения артериального давления, требовавшие приема антигипертензивной терапии, что соответствует литературным данным [17]. У трети пациентов ТП 1-го типа было ассоциировано с пароксизмальной формой ФП, причем этот показатель оказался равным как при наличии сопутствующей клапанной патологии (32%), так и при интактных клапанах сердца (31%). Взаимосвязь этих наджелудочковых аритмий была выявлена многими авторами [10, 11]. ТП вызывает электрическое ремоделирование миокарда предсердий, способствуя возникновению ФП и формированию атипичных форм ТП, путем уменьшения размеров функциональных барьеров в правом и левом предсердиях [6]. Более того, высказывается мнение о возможном проаритмогенном эффекте РЧ изоляции правого коллектора легочных вен, предшествовавшей манифестации ТП 1 типа [13]. В нашем исследовании истмус-зависимое правопредсердное ТП было верифицировано после проведенной процедуры РЧА устьев легочных вен у четырех больных (2%).

Техника абляции

Всем больным проводилось внутрисердечное электрофизиологическое исследование. Для этого четырех- или десяти полюсной электрод MultiCath (Biotronic, Germany) устанавливался в коронарный синус, вдоль пограничного гребня правого предсердия располагали 20-типолюсной диагностический электрод IsmusCath (Biosense Webster, Israel) или StableMap (Medtronic, USA).

РЧА КТП проводилась по стандартной методике: выполнялись последовательные радиочастотные (РЧ) аппликации от кольца трикуспидального клапана до нижней полой вены [16]. Использовались неорошаемые 8-ми миллиметровые катетеры Blazer II (Boston Scientific, USA) с параметрами воздействия: T=60 °C, W = 70 Вт. При необходимости мощность увеличивали до 80 Вт. В случае отсутствия эффекта и сохранении на локальной электрограмме (ЭГМ) предсердной активности на линии абляции, переходили на орошаемую абляцию катетером EzSteer или Celsius Thermocool (Biosense Webster, Israel) в режиме абляции: T=43 °C, W=40 Вт.

Об эффективности процедуры судили по достижению двунаправленной блокады проведения импульса через КТП, которая верифицировалась последовательной стимуляцией из области нижней боковой стенки правого предсердия и из области устья или проксимального отдела коронарного синуса.

Статистические методы

Для обработки полученного материала и проведения статистического анализа в исследованных группах использовался пакет программ Statistica 7,0 (Statsoft). Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков описаны в виде медианы (интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля). Сравнение в исследуемых группах и анализ связи проводили при помощи

непараметрических методов. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая продолжительность процедуры (время от пункции бедренных вен до начала гемостаза) составила 85 (60; 110) мин. Время флюороскопии 30 (23; 41) мин. Общая доза 712 (578; 930) мГр, кожная доза 8064 (6210; 10230) мГрхм². Критерии эффективности были достигнуты в 85,3% процедур. Через 3 месяца после операции рецидив типичного ТП был зарегистрирован у восьми пациентов (4%), что потребовало проведения повторной процедуры. При картировании истмуса использовались прямые критерии блокады перешейка: определялись участки фрагментированной и/или высокоамплитудной активности на линии повреждения [2]. После устранения электрической активности в указанных зонах, во всех случаях были достигнуты критерии двунаправленного истмус-блока. Такая тактика позволяет избегать лишних аппликаций, что снижает риск процедуры, сокращает время процедуры и рентгеноскопии [6].

Таблица 1.

Характеристика пациентов с пароксизмальной (n=121) и персистирующей / постоянной формами (n=76) трепетания предсердий (ТП)

	1 группа	2 группа	Всего
Пол (м/ж), %	67,8/32,2	61,8/38,2	65,5/34,5
Возраст, лет	54,9±11	56,3±10,3	55,5±10,7
АГ	57 (47,1%)	36 (47,7%)	93 (47,2%)
ИБС	22 (18,1%)	22 (28,9%)	44 (22,3%)
ТП 2 типа	12 (10,0%)	7 (9,2%)	19 (9,6%)
ФП	43 (35,4%)	18 (23,7%)	61 (31,0%)
ЖЭ	7 (5,6%)	5 (6,6%)	12 (6,1%)
Синдром WPW	1 (0,8%)	0	1 (0,5%)
ПФТ	3 (2,4%)	0	3 (1,5%)
ИУЛВ	4 (3,2%)	0	4 (2,0%)
ККН	10 (8,0%)	15 (19,7%)	25 (12,7%)
КШ	5 (4,0%)	6 (7,9%)	11 (5,6%)
ЭКС	5 (4,0%)	4 (5,2%)	9 (4,6%)
ИКД	2 (1,6%)	2 (2,6%)	4 (2,0%)
CRT-D	1 (0,8%)	0	1 (0,5%)
РЧА КТП	6 (4,8%)	2 (2,6%)	8 (4,0%)

где, АГ - артериальная гипертензия, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ФП - фибрилляция предсердий, ЖЭ - желудочковая экстрасистолия, ПФТ - предсердная фокусная тахикардия, ИУЛВ - изоляция устьев легочных вен, ККН - коррекция клапанной недостаточности, КШ - коронарное шунтирование, ЭКС - электрокардиостимулятор, ИКД - имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, CRT-D - сердечная ресинхронизирующая терапия в сочетании с ИКД, РЧА КТП - радиочастотная абляция катетера трикуспидального перешейка

Части исследуемых ранее были имплантированы электрокардиостимуляторы (ЭКС) в режиме DDDR по поводу синдрома слабости синусового узла (6 пациентов) и АВ-блокады (1 больной), имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) в режиме DDDR (3 пациента) и VVIR (1 больной), ИКД с ресинхронизирующей функцией (1 больной). Наличие в правых отделах сердца электродов статистически достоверно увеличивало продолжительность процедуры до 105 (62,5; 127,5) мин. при среднем времени операции у остальных исследуемых 85 (60; 110) мин. ($p < 0,05$). У этой категории прооперированных было выявлено большее количество РЧ воздействий (13 (5,5; 16,5) против 7 (5; 12), $p < 0,05$), что, по всей видимости, связано с возникающим во время аблации «шумом» на ЭГМ с дистального электрода абляционного катетера и трудностью в его позиционировании.

Осложнения

РЧА истмус-зависимого ТП дает мало осложнений. Описаны единичные случаи развития АВ блокады, окклюзии правой коронарной артерии, тампонады сердца и пневмоторакса [3]. Пятнадцати больным было рекомендовано проведение суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ) в связи с выраженной синусовой брадикардией после восстановления синусового ритма (80%), либо транзиторной полной АВ-блокадой во время РЧ воздействий на медиальном истмусе (20%). Синусовая брадикардия является ярким проявлением ваготонии. Вагусный эффект распределяется внутри предсердий неоднородно, создавая неомогенность реполяризации и электрофизиологические условия для

возникновения предсердных нарушений ритма [4]. Учитывая это, а также удаленность области синусового узла от мест РЧ аппликаций, имплантацию ЭКС в режиме DDDR четырем пациентам (1,5%) нельзя рассматривать как осложнение процедуры. У двух больных (1%) с исходно не нарушенным АВ-проведением СМЭКГ верифицировало показания к имплантации ЭКС в режиме DDDR, что и было сделано вторым этапом. Других осложнений в исследуемых группах зарегистрировано не было.

Восстановление синусового ритма

В большинстве случаев процедура проводилась во время пароксизма ТП (105 больных - 53%). Восстановление синусового ритма во время РЧ воздействия было зарегистрировано у 66 больных (63%). При отсутствии купирования ТП во время аблации проводили сверхчастую антеградную стимуляцию с диагностического электрода в коронарном синусе, либо с абляционного электрода, установленного на боковую стенку правого предсердия, с частотой, превышающей на 15-20% частоту предсердных сокращений. Овердрайв-стимуляция создает двунаправленную блокаду проведения на пути циркуляции волны трепетания. Согласно литературным данным, восстановление синусового ритма достигается примерно в 80% случаев (55-100%). В серии из 120 транспищеводных ЭКС (over-drive atrial pacing), выполненных у 83 больных с ТП, P.Gallay с соавт. наблюдали купирование аритмии у 61% больных, транзиторную ФП перед конверсией аритмии - в 47% случаев и развитие устойчивой ФП - у 8% пациентов [15].

В нашем исследовании восстановление синусового ритма наблюдалось только у 5-ти больных, в остальных случаях индуцировался устойчивый пароксизм ФП (15 больных, 8%) или атипичного ТП со спонтанной трансформацией в ФП (19 больных, 10%). Доказано, что применение некоторых антиаритмиков I и III классов (новокаинамид, дизопирамид, пропafenон, ибутилид) перед ЭКС, «облегчая проникновение» импульса в цепь re-entry, увеличивает её эффективность до 87-88% и уменьшает риск провокации ФП [14, 19]. По этой причине в случае возможности электрического «захвата» предсердий мы продолжали сверхчастую стимуляцию после внутривенного дробного введения новокаинамида. В 54,5% случаев для восстановления синусового ритма требовалось проведение электроимпульсной терапии (ЭИТ).

Особенности процедуры в исследуемых группах

В первой группе 72% РЧА КТП проводилась на синусовом ритме, во второй группе в 93% в операционной регистрировался пароксизм ТП. Доминирование исходного ТП и меньший процент достижения истмус-блока у этой категории пациентов объясняют более частую необходимость восстанавливать синусовый ритм ЭИТ при неэффективности РЧ воздействий (20% против 7% в первой группе, $p = 0,04$).

У пациентов обеих групп РЧА на синусовом ритме проводилась в более короткие сроки: общая продолжительность составила 75 (55; 105) мин, а при исходном ТП - 90 (70; 120) мин. Увеличение времени процедуры может быть связано с мероприятиями по

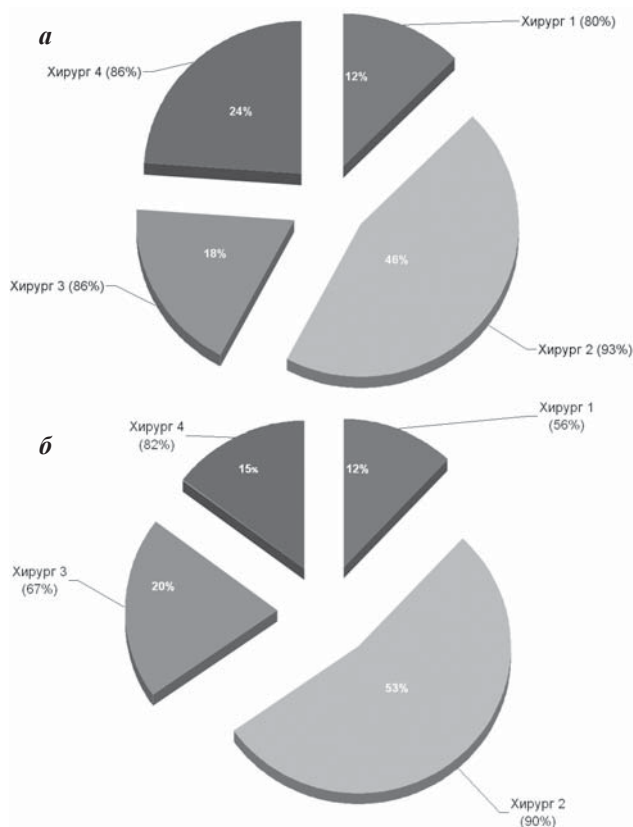


Рис. 1. Участие разных хирургов в проведенных РЧА КТП (а - в первой, б - во второй группе больных, в скобках указан процент эффективности).

восстановлению синусового ритма, к которым приходилось прибегать при неэффективной РЧА у больных второй группы. С другой стороны, меньшее количество неорошаемых РЧ-воздействий при работе на синусовом ритме - 6 (4; 12) против 9 (5; 14) при пароксизме ТП указывает на более быстрое достижение блокады проведения в КТП у этой категории больных. Процедура с исходным ТП в соответствии с протоколом исследования требовала перехода на орошаемую аблацию у 22 больных (21%), при исходном синусовом ритме это проводилось только в 8 случаях (9%). Эффективность РЧА составила 88% у пациентов с синусовым ритмом и 83,8% у остальных больных ($p=0,1$). Эти данные тесно коррелируют с критериями успешной аблации, полученными в исследуемых группах. В первой группе чаще регистрировался двунаправленный истмус-блок (88,4%), в то время как во второй группе этот показатель составил 80,3%. Частота рецидивов ТП в обеих группах оказалась сопоставимой.

Причины рецидивов ТП после проведенного интервенционного лечения, равно как и невозможность интраоперационно создать полную блокаду проведения в КТП, изучались отечественными и зарубежными исследователями и до сих пор до конца не ясны [5]. Трудно спорить с тем, что одним из главных факторов, способных повлиять на эффективность РЧА субстрата аритмии, является квалификация оператора. Операции проводили четыре хирурга, имеющие разный опыт в проведении подобных процедур. Между тем, в обеих группах процентное соотношение участия конкретного хирурга оказалось примерно равным, а эффективность проведенной операции во второй группе была в разной степени меньшей у каждого из хирургов (рис. 1), что не дает оснований выдвигать квалификацию специалиста в качестве причины более низкого процента достижения двустороннего катетерного блока у больных с персистирующей/постоянной формой ТП.

На наш взгляд, наиболее вероятным объяснением разницы в эффективности процедур является разная степень структурного ремоделирования миокарда у больных первой и второй групп. Во время пароксизма ТП с высокой частотой сокращения желудочков развивается комплекс гемодинамических расстройств - снижение ударного выброса, системного артериального давления, уменьшение коронарного кровотока [1]. При рецидивировании или хронизации этих расстройств развивается диастолическая, а в дальнейшем - систолическая дисфункция сердца с последующей дилатацией его полостей, чаще выявляемая у пациентов второй группы (табл. 2).

В работах отечественных исследователей продемонстрирована зависимость эффективности РЧА КТП от размеров ЛП и фракции

выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [7]. Результаты проведенной ЭхоКГ позволяют говорить о наличии у большинства исследуемых больных увеличенных размеров ПП (138 больных - 70%) и ЛП (76 больных - 39%). Атриомегалия, вероятно, связана не только с гипертоническим ремоделированием сердца (почти половина прооперированных пациентов имели АГ), но и с наличием наджелудочковой аритмии. В нашем исследовании двунаправленный истмус-блок был верифицирован в 93% при нормальных размерах предсердий и лишь в 82,6% случаев при дилатации ПП ($p=0,1$). Выявленная разница в количестве РЧ аппликаций, связана с необходимостью чаще перепозиционировать аблационный электрод в увеличенном ПП, удерживая его на линии аблации. Полученные данные соответствуют выводам S.Schmieder с соавт., доказавшими, что тяжелые структурные заболевания сердца, приводящие к увеличению размера ПП и снижению ФВ ЛЖ, следует рассматривать в качестве независимых предикторов рецидива ТП [18].

Таким образом, большая распространенность ТП в сочетании с высокой эффективностью и низкой частотой осложнений при РЧА КТП делает эту процедуру крайне востребованной. Единые механизмы развития и персистенции пароксизмальной, персистирующей и постоянной форм ТП определяют общие тактические подходы при проведении РЧА. Выявленная большая продолжительность процедуры у больных с персистирующей/постоянной формами ТП объясняются увеличенными размерами предсердий, формирующимися при хронизации аритмии. Ремоделирование сердца остается одним из главных условно модифицируемых факторов, влияющих на успех катетерного лечения ТП. Полученные данные о меньшей эффективности данной процедуры при хронических формах ТП ограничены небольшим объемом данного исследования. Остается открытым вопрос и о существовании анатомического субстрата, определяющего успех РЧА КТП. Наши результаты указывают на возможное прогностическое значение клинической формы ТП, что диктует необходимость более раннего выявления больных с пароксизмальной формой ТП и неизменными размерами ПП, у которых можно ожидать максимальной эффективности аблации.

Таблица 2.

Эхокардиографические данные, обследованных больных

	1 группа	2 группа	p
Фракция выброса по Simpson, %	59 (54; 63)	51 (45; 57)	0,3
Поперечный размер ЛП (М-режиме), мм	4 (3,7; 4,4)	4,5 (4,1; 5)	0,1
Продольный размер ЛП (В-режим), мм	5,1 (4,8; 5,5)	5,7 (5,2; 6,1)	0,4
Поперечный размер ЛП (В-режим), мм	4 (3,6; 4,3)	4,3 (3,8; 4,8)	0,2
Объем ЛП, мл	69 (58; 85,8)	105 (80,5; 125)	0,04
Продольный размер ПП (В-режим), мм	4,9 (4,5; 5,3)	5,4 (4,9; 5,8)	0,1
Поперечный размер ПП (В-режим), мм	3,6 (3,3; 3,9)	4 (3,5; 4,5)	0,3
Больные с увеличенным ПП, n (%)	71 (59%)	67 (88%)	-
Больные с увеличенным ЛП, n (%)	34 (28%)	42 (55%)	-

где, ЛП и ПП - левое и правое предсердия

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев, А.В. Типичное трепетание предсердий: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение. / Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Шаваров А.А. и др. // Кардиология - 2010. - №4, - С. 57-65.
2. Базаев, В.А. Диагностика, показания и результаты нефармакологического лечения больных с трепетанием предсердий : автореф. дис. ... доктора мед. наук / Базаев В.А. - М., 2005. - 267 с.
3. Бунин, Ю.А. Трепетание предсердий: современные возможности диагностики и лечения. / Бунин Ю.А. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2011. - №7(1). - С. 57-64.
4. Жданов, А. М. Возможности постоянной кардиостимуляции в профилактике фибрилляции и трепетания предсердий. / Жданов, А. М., Гуков, А. О. // Вестник аритмологии. - 2000. - №16. - С. 78-84.
5. Макарова, Н.В. Трепетание предсердий: причины неэффективного лечения методом радиочастотной катетерной абляции. / Макарова Н.В., Дурманов С.С., Козлов А.В. и др. // Вестник аритмологии. - 2012. - №69. - С. 57-64.
6. Покушалов, Е.А. Радиочастотная катетерная абляция трепетания предсердий: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Покушалов Е.А. - Новосибирск, 2004. - 167 с.
7. Поляков, В.П. Сравнительная оценка эффективности лечения трепетания предсердий кордароном и методом радиочастотной абляции зон трепетания. / Поляков В.П., Перунова, В.П., Лапшина, Н.В. и др. // Вестник аритмологии. - 2007. - №46. - С. 36-39.
8. Ohkubo, K. Anatomic and electrophysiologic differences between chronic and paroxysmal atrial flutter: intracardiac echocardiographic analysis. / Ohkubo K., Watanabe I., Okumura Y. // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2008. - Vol. 31(4). - P. 432-437.
9. Calkins, H. Экспертный консенсусный документ HRS/ЕНРА/ЕСАС по катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий: рекомендации по отбору и периоперационному ведению пациентов, технике выполнения процедуры; терминология, конечные точки и дизайн клинических испытаний. Перевод Шевченко Ю.Л., Свешникова А.В., Воробьева А.С., Ставцева Ю.В. / Calkins H., Kuck K.H., Cappato R. et al. - HRS/ЕНРА/ЕСАС, 2012. - 200 с.
10. Chinitz, J.S. Atrial fibrillation is common after ablation of isolated atrial flutter during long-term follow-up. / Chinitz J.S., Gerstenfeld E.P., Marchlinski F.E. et al. // Heart Rhythm. - 2007. - Vol. 4(8). - P. 1029-1033.
11. Chyou, J.Y. Atypical electrocardiographic features of cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter occurring during left atrial fibrillation ablation. / Chyou J.Y., Hickey K., Diamond L. et al. // Ann. Noninvasive Electrocardiol. - 2010. -Vol. 15(3). - P. 200-208.
12. Da Costa, A. Anatomic and electrophysiological differences between chronic and paroxysmal forms of common atrial flutter and comparison with controls. / Da Costa A., Mourou S., Roméyer-Bouchard C. et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2004. - Vol. 27(9). - P. 1202-1211.
13. Dizon, J. Changes in low right atrial conduction times during pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: correlation with inducibility of typical right atrial flutter. / Dizon J., Biviano A., Whang W. et al. // Europace. - 2011. - Vol.13. - P. 942-948.
14. Doni, F. Atrial flutter termination by overdrive transesophageal pacing and the facilitating effect of oral propafenone. / Doni F., Della Bella P., Kheir A. et al. // Am. J. Cardiol. - 1995. - Vol. 76(17). - P. 1243-1246.
15. Gallay, P. La stimulation transoesophagiennedans le traitement du flutter et de la tachysystolie auriculaire. / Gallay P., Bertinchant J.P., Lehujeur C. et al. // Arch. Mal. Coeur. - 1985. - Vol. 78(3). - P. 311-316.
16. Huang, S. Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias. Second Edition. / Huang S., Wood M. // Elsevier. - 2010. - P. 184-199.
17. Peyrol, M. Characteristics of isolated atrial flutter versus atrial flutter combined with atrial fibrillation. / Peyrol M., Sbragia P., Bonello L. et al. // Arch. Cardiovasc. Dis. - 2011. - Vol. 104(10). - P. 530-535.
18. Schmieder, S. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. / Schmieder S., Ndrepepa G., Dong J. et al. // European Heart Journal. - 2003. - Volume 24, Issue 10. - P. 956-962.
19. Stambler, B.S. Comparative efficacy of intravenous ibutilide versus procainamide for enhancing termination of atrial flutter by atrial overdrive pacing. / Stambler B.S., Wood M.A., Ellenbogen K.A. // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 77(11). - P. 960-966.

РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛЯЦИЯ КАВОТРИКУСПИДАЛЬНОГО ПЕРЕШЕЙКА:

ВАЖНА ЛИ КЛИНИЧЕСКАЯ ФОРМА ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ?

А.А.Нечепуренко, Н.Н.Илов, А.А.Абдулкадыров, Д.Р.Паскеев, Д.Г.Тарасов

С целью изучения особенностей процедуры радиочастотной абляции (РЧА) кавотрикуспидального перешейка (КТП) у больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами трепетания предсердий (ТП) обследовано и прооперировано 197 больных, средний возраст которых составил 55,7±11,1 лет, преобладали мужчины (129 пациентов - 65,5%). Пациенты с пароксизмальным ТП (61,4%) составили первую группу, больные с персистирующим (14,7%) и постоянным ТП (23,9%) - вторую. До операции регистрировали ЭКГ, проводили трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, коронароангиографию (по показаниям). Артериальная гипертензия выявлена у 47% больных, у трети пациентов ТП 1-го типа было ассоциировано с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Всем больным проводилось внутрисердечное электрофизиологическое исследование. РЧА КТП проводилась по стандартной методике: выполнялись последовательные радиочастотные (РЧ) аппликации от кольца три-

куспидального клапана до нижней полой вены. Использовались неорошаемые 8-ми миллиметровые катетеры Blazer II (Boston Scientific, USA) с параметрами воздействия: T=60 °C, W = 70 Вт. При необходимости мощность увеличивали до 80 Вт, переходили на орошаемую абляцию катетером EzSteer или Celsius Thermocool (Biosense Webster, Israel) в режиме абляции: T=43 °C, W=40 Вт.

Общая продолжительность процедуры составила 85 (60; 110) мин. Время флюороскопии 30 (23; 41) мин. Общая доза 712 (578; 930) мГр, кожная доза 8064 (6210; 10230) мГр \times м². Критерии эффективности были достигнуты в 85,3% процедур. Через 3 месяца после операции рецидив типичного ТП был зарегистрирован у восьми пациентов (4%), что потребовало проведения повторной процедуры. Пятнадцати больным было рекомендовано проведение суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ) в связи с выраженной синусовой брадикардией после восстановления синусового ритма (80%), либо транзиторной полной АВ-блокадой во время РЧ воздействий на медиальном истмусе (20%). При проведении РЧА КТП во время пароксизма ТП (105 больных - 53%) восстановление синусового ритма было зарегистрировано у 66 больных (63%). При отсутствии купирования ТП во время абляции проводили сверхчастую антеградную стимуляцию. В 54,5% для восстановления синусового ритма требовалось проведение электроимпульсной терапии.

У пациентов обеих групп РЧА на синусовом ритме проводилась в более короткие сроки: общая продолжительность составила 75 (55; 105) мин, а при исходном ТП - 90 (70; 120) мин. Эффективность РЧА составила 88% у пациентов с синусовым ритмом и 83,8% у остальных больных (p=0,1). В первой группе чаще регистрировался двунаправленный истмус-блок (88,4%), в то время как во второй группе этот показатель составил 80,3%, он был верифицирован в 93% при нормальных размерах предсердий и лишь в 82,6% случаев при дилатации правого предсердия (p=0,1). Таким образом, большая продолжительность процедуры у больных с персистирующей/постоянной формами ТП объясняются увеличенными размерами предсердий, формирующимися при хронизации аритмии. Полученные данные о меньшей эффективности данной процедуры при хронических формах ТП ограничены небольшим объемом данного исследования.

RADIOFREQUENCY ABLATION OF CAVOTRICUSPID ISTHMUS: IS THE CLINICAL TYPE OF ATRIAL FLUTTER IMPORTANT?

A.A. Nechepurenko, N.N. Ilov, A.A. Abdulkadyrov, D.R. Paskeev, D.G. Tarasov

To study peculiar features of radiofrequency ablation (RFA) of cavotricuspid isthmus (CTI) in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial flutter (AFL), 197 patients aged 55.7 \pm 11.1 years (129 men; 65.5%) were examined and surgically treated. The patients with paroxysmal AFL (61.4%) constituted Group I and the subjects with persistent (14.7%) and permanent AFL (23.9%), Group II. Before the surgical treatment, ECG was recorded, transthoracic echocardiography (EchoCG) and duplex scanning of brachiocephalic arteries were performed, as well as coronary angiography (when indicated). Arterial hypertension was documented in 47% of patients; in one third of patients, Type I AFL was associated with paroxysmal atrial fibrillation (AF).

The intracardiac electrophysiological study was performed to all patients. RFA of CTI was carried out according to the standard technique: consecutive radiofrequency applications were made from the tricuspid valve ring towards the lower cave vein. Used were non-irrigated 8 mm Blazer II catheters (Boston Scientific, USA) with the following parameters: temperature: 60°C, power: 70 W. When indicated, the power was increased to 80 W and a switch was performed to the irrigated ablation using the ExSteer or Celsius Thermocool catheters (Biosense Webster, Israel) in the following ablative regime: temperature: 43°C, power: 40 W.

The total procedure duration was 85 min (60 110 min), the fluoroscopy time: 30 min (23 41 min), the total dose: 712 Gy (578 930 Gy), and the skin exposure: 8,064 mGy \times m² (6,210 10,230 mGy \times m²). The effectiveness criteria were achieved in 85.3% of procedures. The recurrence of typical AFL 3 months after the operation, which required an additional intervention, was documented in 8 patients (4%). 24 hour ECG monitoring was indicated in 15 patients due to pronounced sinus bradycardia after the sinus rhythm recovery (80%) or transient/complete atrio-ventricular (AV) block during radiofrequency application on the medial isthmus (20%). In the course of RFA of CTI during paroxysms of AFL (n=105; 53%), the sinus rhythm recovered in 66 subjects (63%). If AFL did not terminate during the ablative procedure, the override antegrade pacing was performed. In 54.5% of cases, electric cardioversion was necessary to restore the sinus rhythm.

In the patients of both groups, RFA on the sinus rhythm was shorter: the overall duration of the procedure was 75 min (55 105 min) whereas, at the background of AFL, it was 90 min (70 120 min). The RFA effectiveness was 88% in patients on the sinus rhythm and 83.8% in other patients (p=0.1). In Group I, the most frequent finding was the bidirectional isthmus-block (88.4%), whereas it occurred only in 80.3% of cases in Group II. It was verified in 93% of subjects with the normal atrial size and only in 82.6% of subjects with the dilated right atrium (p=0.1). Thus, a longer duration of the procedure in the patients with persistent/permanent AFL is caused by an increased atrial size, which is developed in the course of the arrhythmia perpetuation. The obtained data regarding a lower effectiveness of the procedure in chronic forms of AFL are limited by the small sample of the study.

В.В.Грохотова, Р.Б.Татарский, Д.С.Лебедев, Л.Б.Митрофанова, Н.К.Митрофанов, А.В.Пахомов, Е.С.Игнатьева, К.Н.Маликов, И.А.Панкова, Л.А.Белякова, О.В.Бещук

ДИАГНОСТИКА НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ ТАХИАРИТМИЯМИ

**ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации»**

С целью изучения этиологии некоронарогенных желудочковых аритмий, оценки чувствительности и специфичности визуализирующих методик в диагностике кардиальной патологии обследованы и прооперированы 100 пациентов, которым в ходе операции были выполнены эндомикардиальные биопсии.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка, миокардит, постмиокардитический кардиосклероз, желудочковые тахикардии, эндомикардиальная биопсия, эхокардиография, магнитно-резонансная томография.

To study etiology of non-coronary ventricular tachyarrhythmia, assess the sensitivity and specificity of imaging techniques for the diagnosis of cardiac pathology, 100 patients were examined and surgically treated; during the surgery, endomyocardial biopsies were made.

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy/ right ventricular dysplasia, myocarditis, postmyocarditic cardiosclerosis, ventricular tachyarrhythmia, endomyocardial biopsy, echocardiography, magnetic resonance tomography.

Некоронарогенные желудочковые тахикардии (ЖТА) менее изучены, чем аритмии ишемического генеза [1-3]. В клинической практике большинство желудочковых аритмий у пациентов без ишемической болезни (ИБС) и пороков сердца относят к так называемым «идиопатическим», так как стандартное предоперационное обследование не выявляет какой-либо патологии [4]. Выявление морфологического субстрата ЖТА представляется актуальной задачей, тем более что для ряда заболеваний (миокардит, аритмогенная дисплазия сердца) уже существуют общепринятые морфологические и иммуногистохимические (ИГХ) критерии диагностики, что обеспечивает единый подход к диагностике в различных лабораториях и позволяет определять истинную распространенность данной патологии в структуре «идиопатических» аритмий [5-8]. В мире активно ведется разработка дифференциальных подходов к специфической терапии миокардита в зависимости от данных, полученных при эндомикардиальной биопсии (ЭМБ): характера инфильтрации, наличия или отсутствия персистенции вирусной инфекции и ИГХ признаков активности воспалительного процесса в миокарде [9, 10].

Тем не менее рекомендации по ЭМБ у пациентов с ЖТА неясного генеза имеют достаточно низкий класс показаний - II B, уровень доказательности C, что указывает на недостаточное количество исследований в данной области [11]. По данным небольших наблюдений и одноцентровых исследований, на основании которых были составлены данные рекомендации, в структуре морфологических изменений, выявляемых у пациентов с «идиопатическими» ЖТА преобладают воспалительные заболевания миокарда и аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка (АКДПЖ) [12, 13]. Недостаточно изучены особенности течения ЖТА при данной патологии, удельный вес этих заболеваний в структуре «идиопатических» арит-

мий. Не ясно, должна ли диагностика такой патологии влиять на тактику лечения и прогноз пациентов, а так же, как результаты ЭМБ согласуются с данными, полученными с помощью визуализирующих методик (эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии). Представляет практический интерес, насколько ЭМБ, выполняемая в ходе хирургического лечения аритмии, безопасна и может ли она рутинно использоваться у пациентов с ЖТА неясной этиологии для уточнения диагноза.

Поэтому целью нашего исследования явилось изучение этиологии некоронарогенных желудочковых аритмий на основании анализа данных эндомикардиальных биопсий, оценка чувствительности и специфичности визуализирующих методик (эхокардиография, магнитно-резонансная томография с контрастным усилением) в диагностике некоронарогенной патологии, а так же выявление дополнительных морфологических и иммуногистохимических диагностических критериев некоронарогенной патологии у пациентов с желудочковыми аритмиями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинике ФЦСКЭ им В.А.Алмазова выполнено 100 ЭМБ во время хирургического лечения некоронарогенных ЖТА у пациентов, которым по результатам стандартного неинвазивного исследования не был установлен диагноз. Критериями исключения пациентов из исследования были: ИБС (стенокардия свыше второго функционального класса, перенесенный инфаркт миокарда, ишемические изменения на электрокардиограмме во время нагрузочного теста), значимые клапанные пороки сердца, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, устранимые причины аритмии (метаболические, гормональные, электролитные нарушения, в том числе тиреотоксикоз). После проведения

ЭМБ из исследования были дополнительно исключены пациенты с нормальными результатами биопсии (n=4), с недостаточным количеством материала для гистологического исследования (n=3), имеющие малый критерий АКДПЖ, но не имеющие других критериев заболевания (n=3), пациенты с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), дилатацией камер сердца, отсутствием признаков миокардита, наличием диффузного кардиосклероза по данным гистологического исследования, что соответствует дилатационной кардиомиопатии (n=3). Таким образом, группу исследования составили 87 пациентов с некоронарогенными ЖТА (в том числе 50 (57,5%) мужчин, средний возраст больных $39,9 \pm 1,7$ лет): 41 пациент (47%) с эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и 46 больных (53%) с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) и/или неустойчивой ЖТ.

Всем пациентам выполнялась электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с измерением выходных трактов желудочков и скоростных показателей на трикуспидальном клапане, магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием и в режиме жироподавления, нагрузочный тест и коронарография для исключения ишемической этиологии ЖТА. ЭхоКГ проводилась на аппарате Vivid 7 Dimension, производства GE Healthcare (General Electric Co.), по стандартной методике. Магнитно-резонансное исследование проводилось на 3,0 Тл МР-томографе MAGNETOM Trio A Tim, Siemens с использованием матричной радиочастотной катушки для тела («body matrix coil»). Морфологическое исследование состояло из получения T1- и T2-взвешенных изображений с «темной кровью» в плоскости по короткой оси, в сочетании с подавлением сигнала от жировой ткани и без. Функциональное исследование включало изображения в плоскостях по короткой оси, четырехкамерного и двухкамерного сечений по длинной оси, с использованием кинорежима (SSFP последовательности).

Конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО), фракция выброса (ФВ) были рассчитаны с использованием рабочей станции Syngo via, Siemens, методом ручной обводки контуров эпикарда и эндокарда на срезах по короткой оси в конце систолы и диастолы, определения межжелудочковой и предсердно-желудочковой границ с учетом индивидуальных антропометрических данных и частоты сердечных сокращений. Анализ сократимости миокарда проводился с использованием модели сердца с 17 сегментами, где визуально оценивалась подвижность отдельного сегмента (нормокинезия, гипокинезия, акинезия, дискинезия). Изображения отсроченного контрастирования в плоскостях по короткой и длинной осям были получены на 5-15 минут после инъекции хелата гадолиния периферическим доступом из расчета 0,2 ммоль/кг массы тела с помощью двухмерной последовательности SSFP-IR (True FISP). Характер контрастирования миокарда, его локализация и распространение, что является

специфичным для того или иного патологического процесса, оценивались визуально.

Материал для морфологического исследования забирался в ходе хирургического лечения аритмии, включавшего катетерную абляцию и/или имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). ЭМБ выполнялась с использованием бедренного венозного доступа биотомами Biopsy Forceps 7F, 100 см. (Cordis, США) до радиочастотной абляции. Проводилось гистологическое и ИГХ исследование биоптатов. Образцы миокарда фиксировались в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, обезжизивались в спиртах восходящей концентрации и заливались в парафин. После заливки образцов ткани в парафин выполнялись серийные срезы ротационным микротомом Leica RM 2125RT. Парафиновые срезы толщиной 2-3 мкм по 10-15 срезов на 1 предметном стекле окрашивали: гематоксилином-эозином, по ван Гизону, трихромом Массона, азур-эозином, конго красным и по Перлсу (на

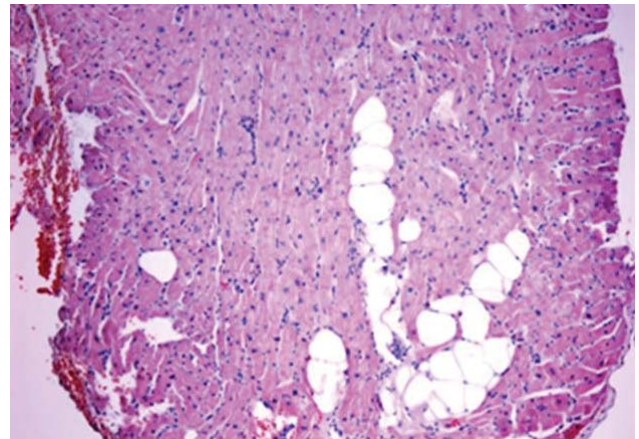


Рис. 1. Микропрепарат эндомикардиальной биопсии правого желудочка больного Ш., 29 лет с аритмогенной кардиомиопатией / дисплазией правого желудочка и активным миокардитом; атрофия мышечных волокон, липоматоз, агрессивная лимфоцитарная инфильтрация с некрозом кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$. См. цветную вклейку.

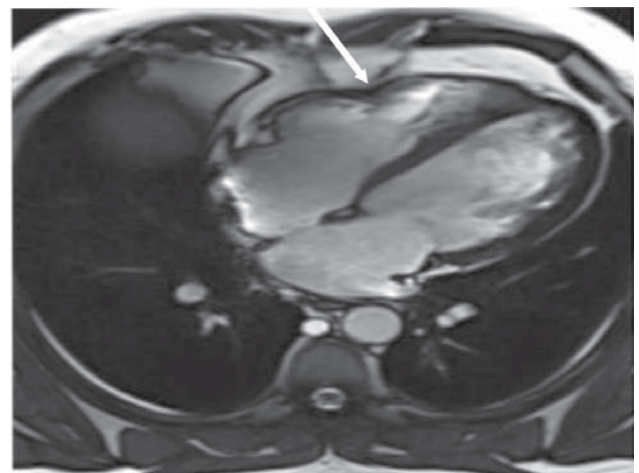


Рис. 2. «Кино-режим» магнитно-резонансной томографии сердца в четырехкамерной плоскости; участки дискинезии передней стенки правого желудочка (отмечены стрелкой).

амилоид и железо при гемохроматозе у пациентов после 50 лет). Проводилась PAS-реакция (для исключения болезней накопления типа Помпе). ИГХ препараты с парафиновых срезов миокарда готовились в течение 36 часов с антителами к: Ig M, CD-3, CD-4, CD-8, CD-45, CD-68, перфорину, Th17, дистрофину, γ -катенину. Готовые гистологические препараты изучались с помощью обычной световой и поляризационной микроскопии на микроскопе Leica DM 4000 B. Поляризационная микроскопия проводилась для исключения дегенеративно-дистрофических изменений и некрозов кардиомиоцитов, при подозрении на амилоид. Микрофотографии были получены с помощью камеры Leica DFC 490 (Германия).

Для диагностики АКДПЖ использовались критерии F.I.Marcus et al., 2010 [7]. Диагноз миокардита устанавливался в соответствии с марбургской классификацией [5]. Постмиокардитический кардиосклероз (ПМКС) диагностировали при наличии в биоптате мелкоочагового кардиосклероза и незначительной лимфоидной инфильтрации (количество лимфоцитов менее 14 на 1 мм²). Статистические расчеты выполнялись с помощью программы Statistica 7.

Таблица 1.

Чувствительность (Ч) и специфичность (С) критериев магнитно-резонансной томографической диагностики аритмогенной кардиомиопатии / дисплазии правого желудочка

Критерии	Ч, %	С, %
Дискинезия ПЖ	82,6	87,5
Липоматоз миокарда	73,9	83,3
ФВ ПЖ \leq 45%	65,2	67,4
Отсроченное контрастирование	56,5	35,4
Дискинезия+липоматоз	69,6	97,9
Дискинезия+ФВ ПЖ \leq 45%	56,5	89,6
Дискинезия+липоматоз+ФВ ПЖ \leq 45%	47,8	100

где, ФВ - фракция выброса, ПЖ - правый желудочек

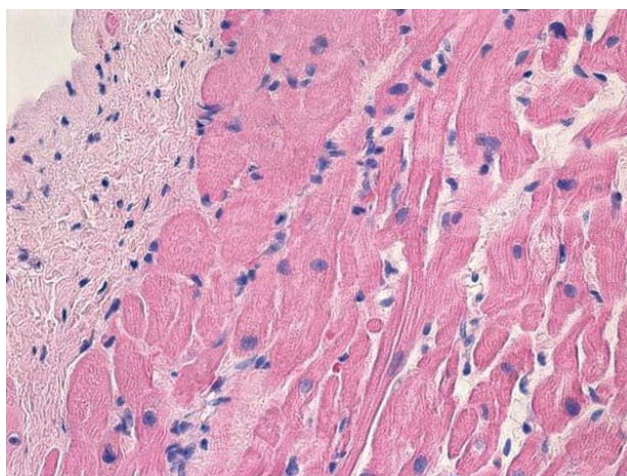


Рис. 3. Микрпрепарат правого желудочка пациента Л., 27 лет с активным миокардитом; некроз отдельных кардиомиоцитов с агрессивной реакцией лимфоцитов (с вторжением в клетку), фиброз эндокарда. Гематоксилин-эозин, х400. См. цветную вклейку.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным биопсии АКДПЖ была диагностирована у 29 пациентов (33%), миокардит - у 34 (39%), ПМКС у 24 человек (28%). Гистологическое исследование биоптатов миокарда больных АКДПЖ выявило липоматоз, мелкоочаговый фиброз, дистрофические изменения и атрофию мышечных волокон правого желудочка (ПЖ). Признаки активного миокардита (с учетом ИГХ фенотипирования лимфоцитов) были выявлены у семи пациентов (рис. 1), признаки хронического - у двух больных. Относительная площадь липоматоза была от 3 до 90%, в среднем $34,3 \pm 14\%$, $32,7 \pm 13,4\%$ у больных без миокардита и $42,1 \pm 22,3\%$ у больных с миокардитом; относительная площадь фиброза - от 2 до 90%, в среднем $36,7 \pm 18\%$, $30 \pm 15\%$ у больных без миокардита и $37,2 \pm 17,2\%$ у больных с миокардитом. Прослеживается тенденция к увеличению протяженности фиброза и липоматоза в ЭМБ больных с миокардитами.

Очаговое отсутствие экспрессии γ -катенина (плакоглобина) в мышечных волокнах определялось у 65% пациентов с АКДПЖ, в то время как при миокардите и поствоспалительном фиброзе экспрессия данного гликопротеина была в норме во всех случаях. Во всех случаях при АКДПЖ наблюдалось уменьшение размеров кардиомиоцитов: средний диаметр этих клеток составлял $10,4 \pm 1,5$ мкм, при норме более 14 мкм. Морфологическая картина АКДПЖ была сопоставлена с данными визуализирующих методик. ЭхоКГ критерии найдены у двух пациентов. Чувствительность метода ЭхоКГ в диагностике АКДПЖ составила 6,8%.

Магнитно-резонансное исследование выполнено 23 больным. Критерии заболевания выявлены у 13 пациентов (56,5%), отдельные признаки заболевания (диссинхрония ПЖ, липоматоз стенки ПЖ) - у 10 (43,5%) пациентов. У двух человек диагностированы воспалительные или поствоспалительные изменения в желудочках, на фоне чего признаки АКДПЖ не найдены. Из нарушений сократимости стенки ПЖ, выявляемых в «кино-режиме» (SSFP - последовательности), наиболее часто выявлялась диссинхрония движения передней стенки ПЖ - в 82,6% (рис. 2). Встречались так же локальные нарушения подвижности стенки ПЖ в виде участков дискинезии, микроаневризм. Другим, наиболее часто встречаемым признаком, была дилатация и снижение сократимости ПЖ без других на то причин (65,2%). Очаговое усиление сигнала от миокарда ПЖ на T1-W1 спин-эхо последовательности (что соответствует субэпикардальной и интрамиокардиальной жировой инфильтрации миокарда) наблюдалось в 73,9%. Отсроченное контрастирование ПЖ после внутривенного контрастирования, что соответствует активному воспалительному процессу, сопутствующему АКДПЖ или фиброзу перерождению миокарда при АКДПЖ встречалось у 56,5%. Чувствительность и специфичность, рассчитанные для каждого МРТ показателя, представлены в табл. 1.

Таким образом, ЭхоКГ, включая расширенный протокол для оценки правых камер сердца, имеет край-

не низкую чувствительность в диагностике АКДПЖ. МРТ с внутривенным контрастированием и в режиме жироподавления имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике заболевания. Наиболее часто встречаемым признаком являются диссинхрония движения передней стенки ПЖ в целом и локальные участки дискинеза. Липоматоз также характерен для АКДПЖ, но может наблюдаться и как заместительный при миокардитах, поэтому изолированный липоматоз не является специфичным для диагностики признаком. Максимальной специфичностью в диагностике заболевания обладает сочетание трех критериев - липоматоз, дискинезия стенки ПЖ, снижение ФВ ПЖ. МРТ позволяет оценить степень патологических изменений, толщину и структуру стенки желудочков, вовлечение ЛЖ в патологический процесс. Все это имеет значение при планировании оперативного вмешательства, а так же учитывается при принятии решения об имплантации ИКД в качестве первичной профилактики внезапной смерти. Наличие зон поздней задержки контраста в межжелудочковой перегородке (МЖП) и ЛЖ может свидетельствовать как о наличии миокардита, так и отражать фиброзные изменения на фоне АКДПЖ с вовлечением левого желудочка. В этом может помочь ЭМБ. У 31% пациентов наблюдается сочетание АКДПЖ с миокардитом. Наиболее вероятно, что миокардит способствует прогрессированию АКДПЖ, ускоряя процессы гибели кардиомиоцитов, заместительного фиброза, а значит повышения электрической неомогенности миокарда и развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

При морфологическом исследовании наиболее значимыми параметрами для диагноза АКДПЖ является остаточная площадь кардиомиоцитов менее 50% и средний диаметр кардиомиоцитов ПЖ менее 14 мкм. Клинико-морфологическое сопоставление различных методов диагностики АКДПЖ показало, что наиболее информативным является сочетание морфометрического анализа ЭМБ с МРТ, что согласуется с данными предшествующих исследований [14]. Для объективного морфологического диагноза необходимо определение остаточной площади мышечных волокон и среднего диаметра КМЦ правого желудочка в биоптате. Снижение или очаговое отсутствие экспрессии γ -катенина в мышечных волокнах не может считаться патогномичным маркером заболевания, так как наблюдается только у 65% пациентов с АКДПЖ, однако является высокоспецифичным признаком данной патологии.

Гистологическое исследование биоптатов при миокардите позволило диагностировать у 23 пациентов (67%) активный миокардит (рис. 3), у одного больного (2,9%) - хронический активный, у 10 (29%) - хронический без признаков активности (рис. 4). Очаговый липоматоз миокарда обнаружен в девяти биоптатах (26%), в восьми из этих случаев он обнаруживался и при МРТ исследова-

нии в режиме жироподавления. Липоматоз преимущественно был локализован в межжелудочковой перегородке и задней стенке ПЖ. Как и фиброз, липоматоз, вероятно, носит заместительный характер. При этом наличие жирового замещения в биоптатах миокарда и выявление его в ПЖ при МРТ исследовании затрудняет дифференциальную диагностику миокардита и АКДПЖ. Так же представляется интересной преимущественная локализация липоматоза в ПЖ. У всех больных в инфильтрате преобладали Т-лимфоциты. По количеству клеток в инфильтрате подгруппы активного и хронического миокардита статистически значимо не различались за исключением количества Т-киллеров. При активном миокардите среднее количество этих клеток в 1 мм² ткани было 9,1 против 3,6 при хроническом ($p=0,04$).

Исследовалась роль иммуноглобулина М (Ig M) как признака остроты воспалительного процесса. Данный маркер определялся у 12 из 23 пациентов с активным миокардитом и у одного пациента с хроническим без признаков активности. Таким образом, чувствительность данного диагностического теста составила 52%, специфичность 92%. ИГХ исследование с дистрофином N-терминалей выполнено у 12

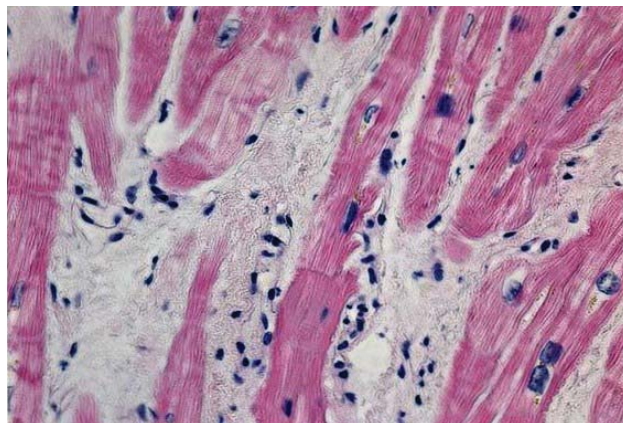


Рис. 4. Микропрепарат пациента М., 28 лет с хроническим миокардитом; мелкоочаговый перимускулярный фиброз, воспалительная клеточная инфильтрация, некрозы кардиомиоцитов отсутствуют. Гематоксилин-эозин, x400. См. цветную вклейку.

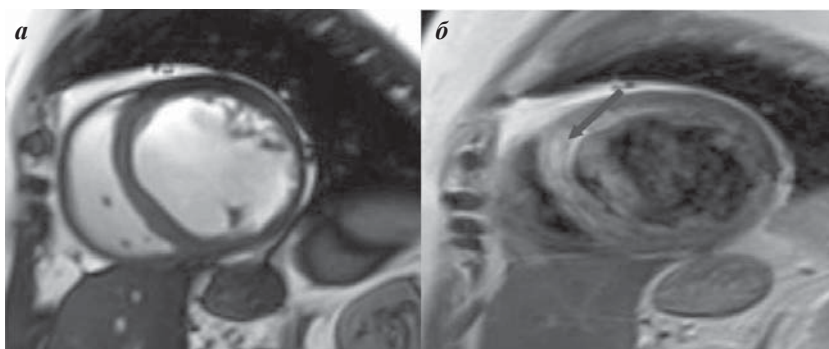


Рис. 5. МРТ срез желудочков сердца по короткой оси: а - T2 взвешенное изображение (отек стенки желудочков в виде высококонтрастной зоны); б - тот же срез через 3 минуты после введения контраста (раннее контрастное усиление - указано стрелкой).

пациентов с активным миокардитом и 19 с ПМКС. При миокардите нормальная экспрессия дистрофина наблюдалась в трех из 12 случаев, в остальных 9 - экспрессия была «пунктирной», то есть частично отсутствовала. В отличие от пациентов с миокардитом, в группе ПМКС в 16 случаях экспрессия была нормальной и только в трех случаях - «пунктирной». Таким образом, экспрессия Ig M и пунктирная экспрессия дистрофина наблюдаются преимущественно при активном воспалительном процессе.

ИГХ исследование с антителами к интерлейкину 17 (ИЛ 17) выполнено в 18 случаях: четырех с активным миокардитом, двух - с хроническим и десяти с ПМКС. В двух из четырех случаев с активным миокардитом была выявлена экспрессия этого антигена на клетках инфильтрата, как и во всех случаях с хроническим миокардитом. В группе с ПМКС экспрессия ИЛ 17 наблюдалась в 3 из 10 случаев. ИГХ исследование с антителами к перфоруину было проведено в 8 случаях с активным миокардитом, двух - с хроническим, и в 17 случаях с фиброзом. Экспрессия перфоруина наблю-

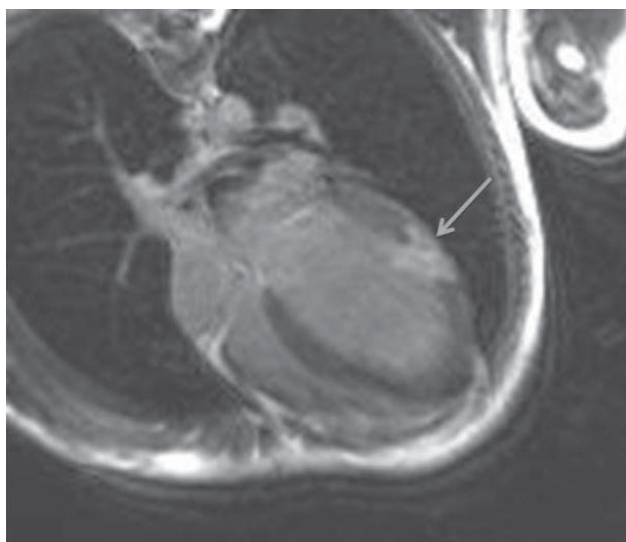


Рис. 6. МРТ желудочков по длинной оси; позднее постконтрастное усиление (указано стрелкой).

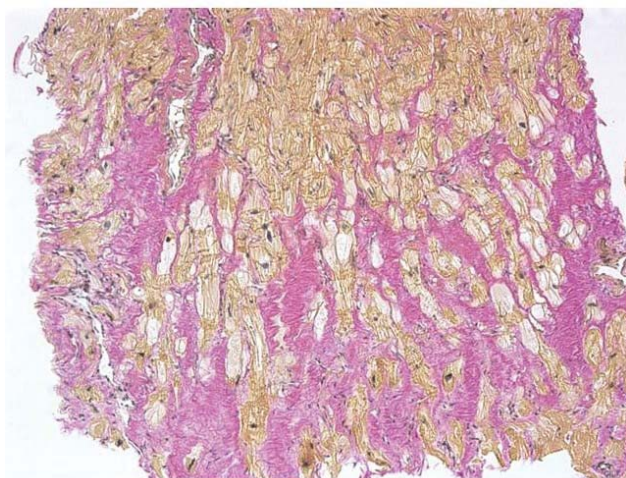


Рис. 7. Микропрепарат пациента К., 36 лет; диффузный перимускулярный фуксинофильный фиброз, дистрофические изменения мышечных волокон. Окраска по ван Гизону, $\times 100$. См. цветную вклейку.

далась в 8 из 9 биоптатах с активным миокардитом, в двух - с хроническим, и 7 из 17 пациентов с ПМКС. В целом, экспрессия ИЛ 17 и перфоруина в нашем исследовании не показали специфичности в диагностике активности миокардита.

На ЭхоКГ зоны гипокинезии выявлены у 10 пациентов (29%), незначительное снижение ФВ ЛЖ у 12 (35%) больных, ФВ ПЖ у 3 (8%). Таким образом, клинические данные и результаты стандартного неинвазивного исследования позволили заподозрить наличие миокардита у 10 пациентов исследуемой группы (29%).

МРТ выполнено 35 пациентам с гистологическими признаками воспаления миокарда, включая группы пациентов с миокардитом (27 человек) и сочетанием миокардита с АКДПЖ (8 человек). У трех пациентов определялись признаки активного миокардита в виде отека миокарда, видимого как области высокой интенсивности МР-сигнала на Т2-взвешенных изображениях (рис. 5). Внутриклеточный и интерстициальный отек при воспалительном повреждении миокарда диагностировался, если соотношение интенсивности сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц было ≥ 2 . Данные области характеризовались ранним контрастным усилением, то есть накопление контраста визуализировалось на третьей минуте после внутривенного введения. Чувствительность данного параметра составила 8,6%, специфичность 100%. Объяснить низкую чувствительность можно тем, что основную часть в нашей работе составляли пациенты с хроническим миокардитом, а не пациенты в острой фазе заболевания.

У 26 (74%) пациентов были выявлены зоны отсроченного контрастирования миокарда (рис. 6). Отсроченное накопление гадолиния миокардом (на 10-20 минуте) связано с увеличением объема интерстициального пространства, как при фиброзе, так и при отеке ткани за счет острого воспаления. Чувствительность данного параметра в нашем исследовании составила 74%, специфичность - 46,9%.

У пациентов с миокардитом наблюдалось снижение глобальной сократительной функции и увеличение размеров полости ЛЖ (46%); дисфункция ПЖ зарегистрирована у 53% пациентов (17% из которых имели сочетанную патологию с АКДПЖ). В среднем, наблюдалось незначительное снижение фракции выброса, а так же увеличение КСО и КДО ЛЖ.

ПМКС гистологически был представлен мелкоочаговым фиброзом миокарда (рис. 7). В некоторых случаях фиброз был диффузным, в виде «оплетки» каждого кардиомиоцита. Гипертрофии мышечных волокон не наблюдалось. Крупных очагов кардиосклероза (рубцов и периваскулярного фиброза) не было. У всех больных наблюдалась незначительная лимфоидная инфильтрация в количестве менее 14 клеток / мм^2 ткани. Определялись Т - лимфоциты (CD 45 и / или CD 3+), макрофаги (CD 68+), Т лимфоциты - «киллеры» (CD 8+ клетки). По плотности инфильтрации пациенты с ПМКС статистически значимо отличались от больных с активным и хроническим миокардитом, то есть обладали наименьшей плотностью клеток на 1 мм^2

ткани. По количеству клеток в инфильтрате подгруппы активного и хронического миокардита статистически значимо не различались за исключением количества Т-киллеров, при активном кардите (табл. 2).

Таблица 2.

Среднее количество клеток в инфильтрате ($M \pm m$) у пациентов с активным миокардитом (АМ), хроническим миокардитом (ХМ) без активности и постмиокардитическим кардиосклерозом (ПМКС)

Клетки	АМ	ХМ	ПМКС
CD 45+	18,6±2,8	18,3±2,6	3,1±2,6*
CD 3+	14,7±4,8	16,7±3,9	2,8±2,6*
CD 8+	9,1±1,4	3,6±2,1 [#]	0,8±2,6*
CD 68+	9,75±2,4	12,1±3,2	1,3±2,6*

где, * - $p < 0,05$ по сравнению с группами АМ и ХМ, [#] - $p < 0,05$ между группами АМ и ХМ, объяснения в тексте

На ЭхоКГ зоны гипокинезии МЖП выявлены у трех пациентов (12,5%), незначительное снижение ФВ ЛЖ (50-60%) у четырех больных, ФВ ПЖ была в пределах нормальных значений у всех пациентов. МРТ выполнено 21 пациенту. На Т2 - взвешенных изображениях сигнал от миокарда был однородный. Основным МРТ-критерием ПМКС было выявление фиброзных очагов в миокарде различной формы в виде зон отсроченного контрастирования. Зоны позднего постконтрастного усиления были выявлены у 11 (52%) пациентов. Чувствительность данного параметра в диагностике ПМКС составила 52,4%, специфичность 38,9%.

В большинстве случаев, стандартное неинвазивное исследование не позволяет диагностировать миокардит и ПМКС. МРТ представляется более надежной неинвазивной диагностической методикой при обследовании пациентов с предполагаемым миокардитом. Основным МРТ признаком миокардита и поствоспалительного фиброза является позднее постконтрастное усиление. Низкая чувствительность данного признака при ПМКС связана с тем, что с течением времени площадь организующегося очага фиброза уменьшается, а мелкие поствоспалительные изменения (менее 1 вокселя) не визуализи-

руются. Невысокая специфичность связана с тем, что фиброзные изменения встречаются и при текущем миокардите, и при АКДПЖ.

МРТ дает информацию о локализации поствоспалительных изменений миокарда, их объеме, что способствует выбору оптимального места для биопсии. МРТ позволяет определить морфологические изменения миокарда (отек, фиброз, жировую инфильтрацию) и сопоставить их с нарушениями регионарной и общей сократимости желудочков. По данным МРТ можно различить здоровый и поврежденный миокард, но нельзя провести дифференциальную диагностику между активным миокардитом на фоне фиброзных изменений и ПМКС. ЭМБ позволяет не только диагностировать миокардит у пациентов с ЖТА, но и определить степень его активности, что влияет на выбор специфической терапии. Учитывая недостаточную чувствительность и специфичность МРТ в диагностике некоронарогенной патологии, пациентам с ЖТА неясного генеза рекомендуется сочетанное выполнение МРТ и ЭМБ.

Таким образом, эндомиокардиальная биопсия позволяет определять этиологию желудочковых аритмий, которые по результатам стандартного неинвазивного исследования расценивались как «идиопатические». Основными причинами некоронарогенных желудочковых аритмий являются АКДПЖ (33%), миокардит (39%) и постмиокардитический фиброз (28%). Отсроченное контрастирование миокарда при магнитно-резонансном исследовании обладает чувствительностью 74% и специфичностью 46,9% в диагностике миокардита, чувствительностью 52,4% и специфичностью 38,9% в диагностике постмиокардитического кардиосклероза. Средний диаметр кардиомиоцитов правого желудочка менее 14 мкм может считаться дополнительным диагностическим критерием АКДПЖ. Снижение экспрессии плакоглобина является недостаточно чувствительным (65%), но высокоспецифичным (100%) признаком АКДПЖ. В качестве дополнительных иммуногистохимических признаков активности миокардита могут рассматриваться: преобладание CD 8+ (Т - киллеров) в инфильтрате, экспрессия Ig M, пунктирная экспрессия дистрофина. Экспрессия перфорина и ИЛ 17 не являются специфичными признаками активности миокардита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия, Л.А. Желудочковые аритмии (современные аспекты консервативной терапии и хирургического лечения) / Л.А.Бокерия, А.Ш.Ревизишвили, А.В.Ардашев // М.: Медпрактика, 2002, 272 с.
2. ACC/ AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death// J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. P. 1064-1108.
3. Aliot, E. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias / E.M.Aliot, W.G.Stevenson, J.Almendral-Garrote [et. al] // Europace 2009. - V. 11. - P. 771-817.
4. Шляхто, Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма: результаты проспективного наблюдения / Е.В.Шляхто, Т.В.Трешкур, Е.В.Пармон [и др.] // Вестник аритмологии, 2004. - № 33. - С. 5-11.
5. Миокардиты. Стандарты морфологической диагностики при аутопсии и эндомиокардиальной биопсии / под редакцией проф. Б.Г.Ковальского. Издательство Спб ГУЗ «Городское патологоанатомическое бюро», 2010. С. 15-20.
6. Aretz, H. Myocarditis: a histopathologic definition and classification / H.Aretz, M.Billingham, W.Edwards [et. al] // Am. J. Cardiovasc. Pathol.-1987. - V. 1. - P. 3-14.
7. Pieroni, M. High prevalence of myocarditis mimicking differential diagnosis by electroanatomic mapping - guided endomyocardial biopsy / M.Pieroni, A.Dello Russo, F.Marzo [et. al] // J. Am. Cardiol. 2009. V. 53. P. 681-689.
8. Shultz, J. Diagnosis and Treatment of viral myocarditis / J.Shultz, A.Antony, A.Hillard [et. al] // Mayo Clinic Proc. - 2009. - Vol.84, p. 1001-1009.

9. Mason, J. Myocarditis Treatment Trial Investigators. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis / J.Mason, J.Oconnel [et. al] // N. Engl. J. Med. 1995. V. 120. P. 569-573.
10. Kuhl, U. Myocarditis: early biopsy allows for tailored regenerative treatment / U.Kuhl, H.P.Schultheiss // Dtsch. Arztebl. Int. 2012. V. 109 (20). P. 361-368.
11. Cooper, L. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology / L.Cooper, L.Kenneth, A.Vaughman // Circulation. 2007, V. 116. P. 2216-2233.
12. Strain, J. Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease / J.Strain, R.Grose, S.Factor // Circulation. 1983. V. 68. - P. 1171-1181.
13. Sekiguchi, M. Endomyocardial biopsy approach in cases with ventricular arrhythmias / M. Sekiguchi, M. Nishizava, S. Nunoda [et. al] // Postgrad. Med. J. 1991. - V. 68. - P. 40-43.
14. Грохотова В.В. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка: проблемы интервенционного лечения желудочковых тахикардий / В.В.Грохотова, Д.С.Лебедев, Р.Б.Татарский [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2013. - №1. - С.23-28.

ДИАГНОСТИКА НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ ТАХИАРИТМИЯМИ

*В.В.Грохотова, Р.Б.Татарский, Д.С.Лебедев, Л.Б.Митрофанова, Н.К.Митрофанов, А.В.Пахомов,
Е.С.Игнатьева, К.Н.Маликов, И.А.Панкова, Л.А.Белякова, О.В.Бешчук*

С целью изучения этиологии некоронарогенных желудочковых тахикардий (ЖТА) на основании анализа данных эндомикардиальных биопсий (ЭМБ) обследованы 87 пациентов (в том числе 50 (57,5%) мужчин, средний возраст больных 39,9±1,7 лет). Среди них 41 пациент (47%) с эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и 46 больных (53%) с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) и/или неустойчивой ЖТ. Выполнялась электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография, магнитно-резонансная томография с контрастированием и в режиме жироподавления, нагрузочный тест и коронарография для исключения ишемической этиологии ЖТА. ЭМБ проводилась в ходе хирургического лечения аритмии, включавшего катетерную абляцию и/или имплантацию кардиовертера-дефибриллятора. По данным ЭМБ аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка (АКДПЖ) была диагностирована у 29 пациентов (33%), миокардит - у 34 (39%), постмиокардитический кардиосклероз у 24 человек (28%). Гистологическое исследование биоптатов миокарда больных АКДПЖ выявило липоматоз, мелкоочаговый фиброз, дистрофические изменения и атрофию мышечных волокон правого желудочка. Признаки активного миокардита были выявлены у семи пациентов, признаки хронического - у двух больных. Относительная площадь липоматоза была от 3 до 90%, в среднем 34,3±14%, 32,7±13,4% у больных без миокардита и 42,1±22,3% у больных с миокардитом; относительная площадь фиброза - от 2 до 90%, в среднем 36,7±18%, 30±15% у больных без миокардита и 37,2±17,2% у больных с миокардитом. Таким образом, ЭМБ позволяет определять этиологию ЖТА, которые по результатам стандартного неинвазивного исследования расценивались как «идиопатические». Основными причинами некоронарогенных желудочковых аритмий являются АКДПЖ (33%), миокардит (39%) и постмиокардитический фиброз (28%).

DIAGNOSIS OF NON-CORONARY HEART DISEASES IN PATIENTS WITH VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIA

*V.V. Grokhotova, R.B. Tatarsky, D.S. Lebedev, L.B. Mitrofanova, N.K. Mitrofanov, A.V. Pakhomov,
E.S. Ignatyeva, K.N. Malikov, I.A. Pankova, L.A. Belyakova, O.V. Beshchuk*

To study etiology of non-coronary ventricular tachyarrhythmia (VTA) based on the assessment of the endomyocardial biopsy data, 87 patients aged 39.9±1.7 years (50 men; 57.5%) were examined. The study group included 41 patients (47%) with episodes of sustained ventricular tachycardia (VT) and 46 patients (53%) with ventricular premature contractions (VPC) and/or non-sustained VT. Electrocardiography, 24 hour ECG Holter monitoring, echocardiography, magnetic resonance tomography with contrasting and in the fat suppression mode, stress test, and coronary angiography to exclude the VTA ischemic origin were performed. The endomyocardial biopsy was carried out in the area of surgical treatment of the arrhythmia, which included catheter ablation and/or implantation of a cardioverter-defibrillator.

According to the data of endomyocardial biopsy, arrhythmogenic cardiomyopathy/right ventricular dysplasia (ACRVD) was diagnosed in 29 patients (33%), myocarditis, in 34 patients (39%), and postmyocarditic cardiosclerosis, in 24 ones (28%). The histological study of myocardial biopsy samples of the patients with ACRVD showed lipomatosis, microfocal fibrosis, as well as dystrophy and atrophy of the right ventricle muscular fibers. Signs of active myocarditis were found in 7 patients, of chronic myocarditis, in 2 ones. The relative area of lipomatosis was 34.3±14% (3 90%); 32.7±13.4% in patients without myocarditis and 42.1±22.3% in patients with myocarditis. The relative area of fibrosis was 36.7±18% (2 90%); 30±15% in patients without myocarditis and 37.2±17.2% in patients with myocarditis. Thus, the endomyocardial biopsy permits one to determine etiology of VTAs considered "idiopathic" during the standard (typical) non-invasive study. The most frequent causes of non-coronary ventricular arrhythmias were ACRVD (33%), myocarditis (33%), and post-myocarditic fibrosis (28%).

**ДИНАМИКА РАЗМЕРОВ СЕРДЦА ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ
ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ, ИСХОДЯЩЕЙ
ИЗ ВЫХОДНОГО ТРАКТА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

ФГБУ «Федеральный центр сердечно - сосудистой хирургии» Минздрава РФ, Пенза

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) - одно из самых распространенных нарушений ритма сердца. При регистрации ЭКГ покоя она встречается в 5% от всех исследований, при холтеровском мониторировании (ХМ) ЭКГ выявляется у 40-75% пациентов [1]. Частота встречаемости у здоровых лиц одиночных монорморфных ЖЭС составляет 1-4% [2]. Прогностическое значение ЖЭС зависит от многих факторов - наличия или отсутствия органического поражения сердца, полиморфности, выраженности гемодинамических нарушений, локализации эктопического очага [3-5]. Монорморфные ЖЭС в структурно здоровом сердце традиционно считаются идиопатическими, с благоприятным прогнозом [3, 6, 7]. В соглашении экспертов EHRA/HRS по катетерной абляции желудочковых аритмий от 2009 года говорится о том, что оперативное лечение не показано пациентам без структурной патологии сердца, у которых имеется «бессимптомная ЖЭС и/или неустойчивая ЖТ, предположительно не вызывающая желудочковую дисфункцию».

В клинических рекомендациях ВНОА от 2011 года по проведению электрофизиологических исследований (ЭФИ), катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств, показаниями к внутрисердечному ЭФИ и радиочастотной абляции (РЧА) эктопического очага при ЖЭС является «яркая клиническая симптоматика, вызванная одиночными, парными монорморфными желудочковыми экстрасистолами», причем не определяется количество ЖЭС, наличие или отсутствие дилатации полостей сердца, дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

С другой стороны, сама по себе ЖЭС может являться маркером скрытых заболеваний сердца. Так F.Gaita et al. показали, что длительно существующая ЖЭС из выходного отдела правого желудочка (ВОПЖ) не приводит к внезапной сердечной смерти, в 50% случаев с течением времени может исчезнуть без терапии, но у части пациентов при МРТ сердца выявляется очаговое жировое перерождение ПЖ [8]. Е.В.Шляхто и др. в ходе РЧА идиопатических нарушений желудочкового ритма выполняли эндокардиальную биопсию. Из 8 пациентов у 2 обнаружили признаки аритмогенной дисплазии ПЖ, у 1 - постмиокардитический кардиосклероз, в 5 случаях выявлена неспецифическая кардиомиопатия [16].

Результаты проспективного Фрамингемского исследования показывают, что у мужчин с желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций, в том числе и с частой ЖЭС, хотя и без клинических признаков ИБС, в последующем отмечено двукратное увеличение риска возникновения инфарктов миокарда и внезапной смерти [9]. При ЖЭС нарушается внутрисердечная

гемодинамика вследствие аномального распространения возбуждения по миокарду желудочков, что может приводить к развитию аритмогенной кардиомиопатии. [10, 12, 13, 15]. Пациенты, у которых количество ЖЭС превышает 20% от общего количества сердечных сокращений, имеют больший риск развития кардиомиопатии или дисфункции ЛЖ [11, 12, 13].

Устранение ЖЭС или уменьшение ее количества более чем на 80% от исходного в результате РЧА у пациентов с кардиомиопатией приводит к улучшению функции ЛЖ - уменьшению конечного диастолического размера (КДР) и повышению фракции выброса (ФВ) [12-15]. Таким образом, в литературе встречаются противоречивые данные о возможном прогнозе идиопатической ЖЭС, ее влиянии на вероятность развития аритмогенной кардиомиопатии, что затрудняет выбор лечебной тактики у данной группы пациентов. Поэтому целью данной работы явилось изучение динамики размеров и насосной функции сердца после радиочастотной абляции идиопатической желудочковой экстрасистолии, исходящей из выводного отдела правого желудочка.

Всего нами за 2009-2011 года было прооперировано 186 человек по поводу ЖЭС. Из этого количества для анализа была выбрана группа из 25 пациентов, являющихся жителями Пензенской области, у которых выполнена эффективная РЧА эктопического очага. Критерием включения в группу был возраст до 50 лет, отсутствие клиники ИБС, отсутствие структурной патологии сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), отсутствие признаков воспалительного процесса, отсутствие других нарушений ритма сердца, локализация эктопического очага в ВОПЖ. Из исследования исключались пациенты с желудочковой тахикардией, которая расценивалась как 5 и более эктопических комплексов подряд. Средний возраст больных составил 33,9±9,9 года (от 16 до 49 лет). Мужчин в группе - 5, женщин - 20. Количество ЖЭС в сутки по данным ХМ ЭКГ 21331±10706 (от 9061 до 51230), длительность аритмического анамнеза - 42,2±33,4 месяца (от 12 до 120 месяцев). Все пациенты предъявляли жалобы на чувство сердцебиения, перебои в работе сердца. Всем пациентам проводилась предшествующая консервативная терапия, включающая β-блокаторы, кардиопротекторы, антиаритмические препараты III класса с неудовлетворительным клиническим эффектом.

При поступлении в стационар выполнялась трансторакальная ЭхоКГ с определением размеров сердца и ФВ ЛЖ, проводились общеклинические анализы, исследовались маркеры воспаления. РЧА проводилась по стандартной методике с использованием электрофизиологической системы Prucka (General Electric),

генератора радиочастотной энергии Stockert (Biosense Webster), помпы CoolFlow (Biosense Webster), системы нефлюороскопического картирования Carto XP (Biosense Webster), устройства для мультипрограммированной электрокардиостимуляции Micropace (Micropace EP Inc.), аппарата рентгеновского ангиографического Siemens Axiom Artis (Siemens AG Medical Solucionis, Germany). Применялись диагностические и лечебные ирригационные и неирригационные электроды производства Boston Scientific, Biosense Webster, Medtronic, Biotronik. В дальнейшем пациенты вызывались на повторный осмотр в поликлинику ФЦССХ. Всем выполнено повторно ХМ ЭКГ и ЭхоКГ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью системного пакета программ «STATGRAPHICS Plus for Windows» (Корпорация Майкрософт, 1990-2000). При правильном распределении результаты выражены как арифметическое среднее \pm SD, применялся дисперсионный анализ (ANOVA). При использовании любых статистических методов и средств анализа статистически значимыми принимались различия при значениях $p < 0,05$.

Длительность наблюдения составила $21,5 \pm 8,8$ месяца (от 8 до 34 месяцев). Не было зафиксировано ни одного случая смерти от любых причин. По данным повторного ХМ ЭКГ не отмечено появления других нарушений ритма сердца, ЖЭС представлена единичными сокращениями, общее количество не более 50 в сутки. Проведение РЧА не повлияло на размеры сердца и ФВ ЛЖ. Проведенный корреляционный анализ не выявил

связи между количеством ЖЭС и размерами сердца, а также величиной ФВ ЛЖ. Выявлена прямая корреляционная зависимость между длительностью аритмического анамнеза и размерами сердца ($r=0,45$, $p=0,023$) и обратная корреляционная зависимость между длительностью анамнеза и ФВ ЛЖ ($r=-0,40$, $p=0,045$).

Исходно у пациентов отсутствовала дилатация полостей сердца, и устранение эктопической активности не повлияло на его размеры. Видимо, положительную динамику размеров сердца и ФВ после РЧА следует ожидать у пациентов, уже имеющих явления аритмогенной кардиомиопатии, ассоциированной с эктопической активностью. Существующие корреляционные зависимости позволяют предположить, что в случае сохранения ЖЭС в течение более длительного времени может произойти увеличение размеров сердца и ухудшение функции ЛЖ. Сравнительно короткий аритмологический анамнез в данной выборке, вероятнее всего, не позволил в полной мере выявить влияние ЖЭС на данные параметры. Это свидетельствует о малой выраженности нарушений внутрисердечной гемодинамики даже при частой ЖЭС, требующей более длительного промежутка времени для развития структурных изменений сердца. Недостатками данного исследования являются его ретроспективный характер, небольшое количество наблюдений и отсутствие контрольной группы. Таким образом, устранение эктопического очага не привело к изменению размеров сердца и фракции выброса как в лучшую, так и в худшую стороны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kostis JB, McCrone K, Moreyra AE, et al. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease // *Circulation* 1981; 63: 1351-6.
2. Пармон Е.В., Трешкур Т.В., Шляхто Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы) // *Вестник аритмологии*, 2003, №31, с. 60-71.
3. Belhassen B., Viskin S. Idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1993; 4: 356-368.
4. Yokokawa M, Kim HM, Good E. et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy // *Heart Rhythm.* 2012; 9(9): 1460-4.
5. Shvilkin A, Anter E. Cardiomyopathy-inducing premature ventricular contractions: Not all animals are equal? // *Heart Rhythm.* 2012 9(9): 1473-4.
6. Bigger J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death // *Am. J. Cardiol.*-1984.-Vol.54. -P.3-8.
7. Кушаковский М.С. Аритмии сердца // СПб: «Фолиант», 1998. -638 с.
8. Gaita F., Giutetto C., Di Donna P. et al. Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2001.-Vol.38(2).-P.364-370.
9. Bikkina M., Larson M.G., Levy D. Prognostic implication of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham heart study // *Ann. Intern. Med.*- 1992.-Vol.117.-P.990-996.
10. Ляджина О.С., Калинин В.В., Фетисова Е.А. и др. Топическая диагностика некоронарогенной желудочковой экстрасистолии на основе неинвазивного активационного картирования // *Вестник аритмологии*, 2009, №57, с. 47-51.
11. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function // *Heart Rhythm*, 2010; 7(7): 865-9.
12. Takemoto M., Yoshimura H., Ohba Y. et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease // *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1259-1265.
13. Belhassen B. Radiofrequency ablation of "benign" right ventricular outflow tract extrasystoles. A therapy that has found its disease? // *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1266-1268.
14. Mountantonakis SE, Frankel DS, Gerstenfeld EP. Reversal of outflow tract ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy with ablation: effect of residual arrhythmia burden and preexisting cardiomyopathy on outcome. // *Heart Rhythm*, 2011; 8(10): 1608-14.
15. Redfearn D.P., Hill J.D., Keal R. et al. Left ventricular dysfunction resulting from frequent unifocal ventricular ectopics with resolution following radiofrequency ablation // *Eurpace* 2003; 5(3): 247-250.
16. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В. и др. Идиопатические желудочковые нарушения ритма: результаты проспективного наблюдения // *Вестник аритмологии*, 2004, №33, с. 5-11.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Северо-западный центр диагностики и лечения аритмий при Санкт-Петербургском государственном университете

Излагаются современные представления об антитромботической терапии при фибрилляции предсердий, рассматриваются практические аспекты применения как антагонистов витамина К, так и новых пероральных антикоагулянтов, в том числе при проведении хирургических вмешательств, у больных с острым коронарным синдромом, при нарушениях мозгового кровообращения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоемболические осложнения, кровотечения, варфарин, аписабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан, эдоксабан

The current concepts on antithrombotic therapy in atrial fibrillation are given; practical aspects of use of both vitamin K inhibitors and novel oral anticoagulants are considered, including those during surgical interventions in patients with acute coronary syndrome and stroke.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolism, bleeding, Warfarin, Dabigartan etexilate, Edoxaban, Apixaban, Rivaroxaban.

Хорошо известно, что самыми частыми и грозными осложнениями фибрилляции предсердий (ФП) являются системные тромбоэмболии (ТЭ) и, в еще большей степени, ишемические инсульты (ИИ). Известно также, что основным источником ТЭ являются тромбы в левом предсердии (ЛП), вернее, в ушке ЛП. Однако, говоря о длительном медикаментозном лечении ФП, мы подразумеваем в первую очередь терапию, ориентированную на контроль ритма и контроль частоты сердечных сокращений. И совершенно напрасно! Ведь больные умирают не от ФП, а от ее осложнений.

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Результаты многочисленных клинических исследований позволили определить целый ряд факторов, ассоциированных с повышением риска ИИ у больных с ФП, что повлекло за собой разработку нескольких шкал по оценке вероятности его развития. Самой простой и удобной для практического применения оказалась хорошо знакомая нам шкала CHADS₂ (табл. 1), предусматривающая балльную оценку факторов риска (ФР) у пациентов с неклапанной ФП. В соответствии с этой шкалой больному присваивался 1 балл при наличии у него хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии (АГ), возраста 75 лет и старше и сахарного диабета, а при ИИ или транзиторной ишемической атаке (ТИА) в анамнезе - 2 балла. Таким образом, максимально по этой шкале пациент мог набрать 6 баллов, причем наличие 2-х и более предусматривало обязательное назначение пероральных антикоагулянтов (ПА).

Помимо шкалы CHADS₂, в нашем распоряжении были две удобные таблицы. В одной из них (табл. 2) ФР были разделены на слабые, или менее убедительные, умеренные, или средние, и сильные, или высокие. К слабым относили женский пол, возраст от 65 до 74 лет, ишемическую болезнь сердца (ИБС) и тиреотоксикоз. К средним - возраст 75 лет и более, АГ, ХСН,

фракцию выброса 35% и менее, сахарный диабет. К высоким - предшествующие инсульты, ТИА или системные эмболии, митральный стеноз и протезы клапанов сердца. Другая (табл. 3) содержала критерии выбора антитромботической терапии (АТТ). При отсутствии ФР рекомендовалось назначать аспирин в дозе 81-325 мг в сутки. При наличии одного умеренного риск-фактора можно было выбрать между аспирином или варфарином. При выявлении какого-либо высокого риск-фактора или более чем одного умеренного назначался только варфарин. При наличии механического протеза клапана варфарин также был единственным рекомендованным препаратом, но целевое международное нормализованное отношение (МНО), составляло не 2,0-3,0, как в предыдущих случаях, а 2,5-3,5.

Однако шкала CHADS₂, несмотря на ее удобство, подвергалась критике в связи с тем, что не включала многие распространенные ФР. Например, независимым ФР инсульта при ФП являются заболевания сосудов. Они достоверно улучшают предсказательную способность шкалы CHADS₂. Риск ИИ также увеличивается у лиц в возрасте 65 лет и старше, еще более - дополнительно - в возрасте 75 лет и старше. Это приводило, в частности, к тому, что у пациентов, относящихся к группе «низкого риска» по шкале CHADS₂, с

Таблица 1.

Шкала риска тромбоемболий CHADS₂

Факторы риска	Баллы
ХСН / дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	1
Сахарный диабет	1
Инсульт / транзиторная ишемическая атака	2
Максимум баллов	6

здесь и далее, ХСН - хроническая сердечная недостаточность

нулевым количеством баллов, частота ИИ составляла более 1,5% в год. Таким образом, шкала не позволяла достоверно выявлять пациентов с ФП и «истинно низким риском» ТЭ.

В связи с этим 2010 году она подверглась модификации. В неё был добавлен ряд новых ФР возникновения ИИ. Новая шкала получила название CHA₂DS₂-VASc (табл. 4). В соответствии с этой новой шкалой все ФР условно (в зависимости от «веса» в баллах) разделили на две категории: «большие» и «клинически значимые не большие». К «большим» отнесли наличие в анамнезе инсульта, ТИА или системной ТЭ, а также возраст 75 лет и более. Каждый «большой» ФР оценивается в два балла. Естественно, при митральном стенозе и протезированных клапанах сердца риска развития ИИ и системных ТЭ также высокий.

Все остальные ФР назвали «не большими клинически значимыми». Это ХСН, особенно с умеренной или тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) со снижением фракции выброса (ФВ) 40% и менее, АГ, сахарный диабет, а также женский пол, возраст 65-74 года и сосудистые заболевания, о наличии которых свидетельствуют перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), атеросклеротические бляшки в аорте и заболевание периферических артерий. За каждый

Таблица 2.

Факторы риска тромбозмболий

Менее убедительные или слабые риск-факторы	Женский пол, возраст от 65 до 74 лет, ишемическая болезнь сердца и тиреотоксикоз.
Умеренные риск-факторы	Возраст 75 лет и более, АГ, ХСН, фракция выброса ≤ 35%, сахарный диабет.
Высокие риск-факторы	Предшествующие инсульты, ТИА или эмболии, митральный стеноз, протезы клапанов сердца.

Здесь и далее, АГ - артериальная гипертензия, ТИА - транзиторная ишемическая атака

Таблица 3.

Критерии выбора антитромботической терапии, шкала CHADS₂

Отсутствие факторов риска	Аспирин 81-325 мг/сут.
Один умеренный риск-фактор	Аспирин в суточной дозе 81-325 мг или варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое МНО - 2,5).
Какой-либо высокий риск-фактор или более чем один умеренный риск-фактор	Варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое МНО - 2,5).
Наличие механического протеза клапана	Варфарин, целевое МНО более 2,5.

Здесь и далее, МНО - международное нормализованное отношение

из них присваивается один балл. Хотелось бы особо подчеркнуть, что под ХСН подразумевается только документированная умеренная или тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ, т. е. ХСН со сниженной ФВ, или недавняя декомпенсация ХСН, потребовавшая госпитализации, независимо от величины ФВ. Нетрудно заметить также, что в новой шкале гипертиреоз не рассматривается как ФР. Что же касается женского пола, то он независимо увеличивает общий риск ИИ только в возрасте 65 лет и старше, и как единственный ФР не рассматривается.

Шкала CHA₂DS₂-VASc не хуже, а возможно и лучше, чем шкала CHADS₂, позволяет выявить пациентов, у которых может развиваться ИИ и системные ТЭ. Но еще более важно то, что она лучше выявляет пациентов с ФП из группы «истинно низкого риска». Так, среди пациентов с количеством баллов, равным нулю по шкале CHADS₂, ежегодная частота ИИ и ТЭ может составлять 0,84% при 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, 1,75% при 1 балле, 2,69% при 2 баллах и 3,2% при 3 баллах.

Отметим, что показания к профилактике ТЭ определяются исключительно наличием, характером и числом ФР, но не формой ФП. При пароксизмальной, персистирующей и постоянной ФП риск одинаков. Показания к АТТ при трепетании предсердий полностью соответствуют таковым при ФП, и рассматривать их отдельно не имеет смысла.

Таким образом, показания к АТТ в соответствии с новой шкалой можно сформулировать следующим образом (табл. 5). При наличии одного «большого» ФР или 2 и более «клинически значимых не больших», т.е. при количестве баллов по шкале 2 и более, рекомендовано назначать ПА. При одном «клинически значимом не большом» ФР можно выбирать между ПА или ацетилсалициловой кислотой в суточной дозе от 75 до 325 мг, но преимущество следует отдавать ПА. Наконец, при отсутствии ФР может быть назначена ацетилсалициловая кислота, но предпочтительно обойтись без АТТ. Нетрудно заметить, насколько более скромными стали показания к назначению аспирина. Это продиктовано двумя важными обстоятельствами. С одной стороны, преимущество ПА перед антиагрегантами для профилактики ТЭ было показано в целом ряде больших исследований и никаких сомнений не вызывает. С другой - представления о том, что антиагреганты более безопасны, чем ПА, в плане риска кровотечений, оказались несостоятельными.

Тем не менее, небольшая «экологическая ниша» для назначения антиагрегантов все же имеется. Они показаны тем больным, которые не переносят ПА по причинам, не связанным с кровотечениями, а также тем, которые категорически отказываются их принимать. В качестве альтернативы предложена двойная терапия антиагрегантами ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом (соответственно в дозе 75-100 мг и 75 мг в сутки), или - что менее эффективно - только одним антиагрегантом: ацетилсалициловой кислотой. Основанием для таких рекомендаций стали результаты многоцентрового исследования «ACTIVE». В соответствии с результатами его ветви, получившей

название «ACTIVE W» (J.S.Healey et al., 2008), лечение варфарином более эффективно, чем комбинация клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты, снижало риск инсульта, системных ТЭ, ИМ или смерти по сердечно-сосудистым причинам при сопоставимой частоте кровотечений. Но в части исследования под названием «ACTIVE A» (S.J.Connolly et al., 2009), было показано, что комбинация этих двух антиагрегантов существенно более эффективна, чем одна только ацетилсалициловая кислота.

Особенно очевидными различия оказались в снижении риска ИИ: на 28%. Однако и риск больших кровотечений оказался достоверно выше: он был таким же, как при лечении варфарином. Таким образом, именно комбинацию клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты следует рекомендовать при невозможности назначить ПА. Что же касается монотерапии ацетилсалициловой кислотой, то она может быть рекомендована только тем больным, которые не могут принимать любые ПА и не способны переносить сочетание антиагрегантов, например, из-за чрезмерного риска кровотечения. При этом необходимо помнить, что по данным ряда исследований риск больших кровотечений на фоне приема ацетилсалициловой кислоты достоверно не отличается от риска кровотечений при лечении ПА, особенно у пожилых людей.

Помимо терапии антиагрегантами, существует и нефармакологическая альтернатива лечению ПА. Это закрытие ушка ЛП как основного места тромбообразования специальным устройством, окклюдером, а также его хирургическая резекция или ушивание. Разработанные в последнее время малоинвазивные методики окклюзии отверстия ушка ЛП получают все более широкое распространение. Их роль в профилактике ТЭ отражена в современных рекомендациях по лечению ФП, хотя класс показаний пока невысок. Процедура может быть рекомендована только при наличии противопоказаний к приему ПА. Она является весьма дорогостоящей и пока не выполняется в рамках высокотехнологичной медицинской помощи. Что же касается хирургической резекции или ушивания ушка ЛП, то они, видимо, не имеют самостоятельного значения и выполняются как сопутствующая процедура только в рамках операций на открытом сердце.

В реальной клинической практике АТТ, конечно, отличается от официальных рекомендаций. Мы можем узнать об этом из результатов исследования «Realise AF»: международного наблюдательного исследования по оценке тактики лечения и сердечно-сосудистого риска у пациентов с ФП методом «поперечного среза», завершившегося в 2010 г. (M.Alam et al., 2012). Оно проводилось в 768 центрах 26 стран Европы, Азии, Африки, Северной и Южной Америки. Всего было вклю-

чено 10523 пациента с ФП. 750 из них включили 42 центра из России. АТТ в этом трайле назначалась в соответствии с количеством баллов, набранных по шкале CHADS₂, т.к. шкалы CHA₂DS₂-VASc к его началу в 2009 г. еще не было. Разница в характере профилактики ТЭ у пациентов без ФР, с 1 баллом, а также с 2-мя баллами и более по шкале CHADS₂, оказалась небольшой: варфарин (иногда в комбинации с аспирином) в этих группах получали соответственно 49,5%, 54,2% и 60,1% пациентов. Оставим за рамками обсуждения избыточное назначение антикоагулянтов больным без ФР. Будем считать, что наши коллеги предвидели грядущее изменение рекомендаций именно в этом направлении. Нас больше интересует то, что в соответствии с показаниями к назначению антикоагулянтов на момент проведения исследования (2 и более балла по шкале CHADS₂) адекватную профилактику ТЭ получало около 60% больных.

У нас есть возможность сравнить эту цифру с российскими данными. В нашей стране в рамках этого исследования риск осложнений по шкале CHADS₂ оценивался у 713 пациентов. Среднее количество баллов составило 2,4 при том, что показания к назначению антикоагулянтов имели почти 3/4 больных. В соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc их было бы 94%, т.е. подавляющее большинство. Варфарин в соответствии с показаниями был назначен 60% пациентов, т.е. точно такому же их количеству, как в среднем по всему

Таблица 4.

Шкала риска тромбозмолий CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	Баллы
ХСН / дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт / ТИА / тромбоэмболии	2
Болезни сосудов	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1
Максимум баллов	9

Таблица 5.

Критерии выбора антитромботической терапии, шкала CHA₂DS₂-VASc

Категория риска	Индекс CHA ₂ DS ₂ -VASc	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Один «большой» ФР или ≥2 «клинически значимых не больших» ФР	≥2	Пероральные антикоагулянты
Один «клинически значимый не большой» ФР	1	ПА или ацетилсалициловая кислота 75-325 мг/сут. ПА имеют преимущество.
Нет ФР	0	Ацетилсалициловая кислота 75-325 мг/сут или (предпочтительно) без антитромботических средств.

где, ФР - факторы риска, ПА - пероральные антикоагулянты

исследованию. Казалось бы, совсем неплохой показатель! Однако, к сожалению, адекватная антикоагуляция, т.е. МНО в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0 была достигнута лишь в 48% случаев. Для сравнения: в странах Скандинавии по данным целого ряда исследований эта цифра превышает 70%. А если добавить к пациентам, которые реально получали варфарин, тех, кто должен был его получать, но не получал, то число защищенных от ТЭ в России составило лишь 29%. Если же использовать современные показания к назначению ПА, т.е. выделить группу больных, имеющих 1 балл и более по шкале CHA₂DS₂-VASc, число защищенных составило всего 22,5%. Таким образом, адекватная профилактика ТЭ проводилась лишь каждому четвертому-пятому из тех, кто в ней нуждался. Следовательно, проблема заключается не только и не столько в том, что ПА назначаются не всем, кто имеет соответствующие показания, сколько в неадекватном контроле эффективности. В этой связи появление новых ПА, не требующих контроля МНО, следует признать для России особой удачей.

АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К

Однако начать разговор о ПА следует все же с антагонистов витамина К. Думаю, никто из нас не сомневается в том, что, несмотря на появление целой группы современных препаратов, имеющих много преимуществ, нам еще долго предстоит использовать эти, старые. Хотя бы вследствие некоторой разницы в стоимости. Из антагонистов витамина К предпочтение следует отдать производным кумарина. История их появления в нашем арсенале весьма интересна. В 20-х годах XX века на северных территориях США и в Канаде возникла вспышка ранее не зарегистрированного заболевания коров. У них возникали кровотечения после небольших процедур, а в некоторых случаях спонтанно. В 1921 году канадский ветеринар Фрэнк Шофилд, определил, что коровы ели заплесневелое сено из донника, который является мощным антикоагулянтом. Он доказал в экспериментах на кроликах, что только испорченное сено приводило к заболеванию. Почти через 20 лет в лаборатории Университета Висконсина под руководством Карла Пауля Линка из испорченного донника было получено, а затем и синтезировано вещество, получившее название дикумарол, производное

4-гидроксикумарина. Он был запатентован в 1941 г. и стал первым лекарственным препаратом из класса антикоагулянтов.

В течение следующих нескольких лет был синтезирован целый ряд аналогичных веществ, самое мощное из которых получило название варфарин: производное от аббревиатуры WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation). В 1948 г. он был запатентован Карлом Линком как яд для грызунов, в этом качестве получил самое широкое распространение и используется до настоящего времени. Для людей варфарин считался смертельно опасным ядом вплоть до 1951 г., когда неудавшаяся попытка самоубийства американского моряка-новобранца, принявшего очень большую дозу крысиного яда, заставила клиницистов изменить свое мнение, т.к. молодой человек был излечен введением витамина К. В 1954 году варфарин одобрили для медицинского использования у людей. Одним из первых пациентов, получавших этот препарат, был президент США Дуайт Эйзенхауэр, перенесший ИМ. Но механизм действия варфарина был открыт лишь в 1978 году, когда было показано, что он ингибирует фермент эпоксид редуктазу.

Варфарин является самым распространенным антикоагулянтом в России, что следует признать совершенно обоснованным. Однако некоторые, в том числе - весьма уважаемые кардиологические клиники, и сейчас еще назначают производные индандиона, в частности, фениндион, т.е. фенилин. В то же время известно, что производные кумарина при длительном приеме обеспечивают более предсказуемый и более стабильный антикоагуляционный эффект. Поэтому в рекомендациях по диагностике и лечению ФП производные индандиона рассматривают как альтернативу варфарину лишь при непереносимости или недоступности последнего. Варфарин, возможно, в силу своего почтенного возраста, является препаратом, клиническая эффективность которого у больных с ФП хорошо установлена в крупных рандомизированных исследованиях. Известно, что он снижает риск ИИ на 67%, общую смертность - на 26%. Все мы хорошо знаем, что обратная сторона медали - высокий риск кровотечений, в т.ч. так называемых «больших»: внутричерепных и желудочно-кишечных, а также жесткая необходимость регулярного контроля МНО.

Таблица 6.

Риск кровотечений; шкала HAS-BLED

Обозначение	Клиническая характеристика	Присвоено баллов
H	Артериальная гипертензия	1
A	Дисфункция почек и печени (1 балл каждая)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст > 65 лет	1
D	Некоторые лекарства или алкоголь (1 балл каждый)	1 или 2*

* - максимум 9 баллов

Риск кровотечений удобно оценивать по специальной шкале, предложенной в 2010 г. и получившей название HAS-BLED (табл. 6). Как видите, ФР считаются АГ, дисфункция почек и печени, инсульт и кровотечение в анамнезе, лабильное МНО, возраст старше 65 лет, а также употребление некоторых лекарств или алкоголя. Суммарное количество баллов, которое пациент может набрать по этой шкале - 9, но уже при наличии 3-х баллов и более риск кровотечения считается высоким. Хотелось бы подчеркнуть, что высокий риск кровотечений - вовсе не повод для обсужде-

ния вопроса целесообразности назначения варфарина и других ПА. Для этого, как мы уже знаем, есть шкала CHA₂DS₂-VASc. Три балла и более по шкале HAS-BLED - призыв к их более осторожному назначению, более тщательному контролю, в ряде случаев - к коррекции дозы. Обратите внимание на то, что некоторые ФР кровотечений, АГ, инсульт и возраст старше 65 лет, одновременно являются ФР тромбоэмболических осложнений.

Прежде чем назначить больному варфарин, необходимо понять, нет ли у него противопоказаний к его приему. Абсолютными противопоказаниями к назначению антикоагулянтов являются продолжающееся кровотечение любой этиологии и с любой локализацией источника, первые 4 недели после перенесенного геморрагического инсульта, а также деменция и психотические состояния у пациентов, не находящихся под наблюдением.

Перечислим относительные противопоказания к назначению ПА. Это первый триместр беременности, поскольку возможно развитие дефектов лицевой части черепа плода, а также 36 неделя беременности и более, т.к. возможно развитие кровотечения в родах и послеродовом периоде. При необходимости ПА заменяют на препараты гепарина.

Далее, это тяжелые заболевания печени с нарушением ее функции, в том числе цирроз; перенесенный геморрагический инсульт в сроки более 4 недель; желудочно-кишечные или урогенитальные кровотечения в течение последних 6 месяцев; концентрация гемоглобина менее 70 г/л; тяжелая хроническая почечная недостаточность со стабильной гиперазотемией; неконтролируемая АГ с систолическим артериальным давлением более 185 мм рт.ст; регулярное употребление алкоголя или наркотиков, а также другие ситуации, когда риск кровотечения выше, чем потенциальная клиническая выгода.

Напомню, что для оценки уровня антикоагуляции определяется МНО, которое представляет собой отношение протромбинового времени больного и протромбинового времени стандартной плазмы с поправкой на активность используемого тромбопластина. Вот формула расчета:

$$\text{МНО} = (\text{ПВб/ПВст}) \times \text{ISI}$$

В этой формуле ПВб - протромбиновое время больного, ПВст - протромбиновое время стандартной плазмы, а ISI (international sensitivity index) - международный индекс чувствительности, указываемый производителем тромбопластина на упаковке с реактивом. При назначении варфарина для профилактики ТЭ больным с неклапанной ФП, т.е. в первую очередь без митрального стеноза и протезированных клапанов сердца, необходимо подобрать дозу препарата таким образом, чтобы МНО находилось в терапевтическом диапазоне, т.е. от 2,0 до 3,0. Для этого при любой форме ФП в случае наличия показаний к приему ПА варфарин назначается в стартовой дозе 5 мг. При высокой опасности кровотечения, у пожилых людей (старше 75 лет), при тяжелой ХСН, заболеваниях печени, массе тела менее 60 кг, стартовая доза уменьшается вдвое. Действие препарата начинается

через 8-12 часов, максимум действия наступает через 72-96 часов, его продолжительность составляет от 2 до 5 дней.

Первое исследование МНО должно быть выполнено не позднее 36 часов от начала терапии, т.е. после приема 2 доз препарата. Для амбулаторных пациентов при подборе дозы варфарина МНО определяются не реже одного раза в 3 дня. После получения двух последовательных значений МНО в терапевтическом диапазоне частота исследований снижается до 1 раза в неделю в течение 3 недель, а далее - 1 раз в месяц.

При дозировании варфарина нужно придерживаться следующих принципов. Вся суточная доза препарата принимается одномоментно в 17-19 часов. Для обеспечения стабильного эффекта могут быть использованы две стратегии назначения препарата: - фиксированная доза с чередованием по дням недели (например, 2,5 мг - 3,0 мг - 2,5 мг - 3,0 мг) или равные ежедневные дозы (например, 2,75 мг - 2,75 мг - 2,75 мг). Если терапия варфарином следует за гепарином, то назначать препарат необходимо, сохраняя введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина до тех пор, пока не будет получено подряд два значения МНО в терапевтическом интервале, т.е. 2,0 или более. Только тогда гепарин может быть отменен, причем сразу, без снижения дозы. На 3-й день терапии, т.е. через 36 часов от приема начальной дозы, больные могут быть разделены на 3 группы:

I группа - с повышенной чувствительностью к варфарину. Эти больные быстро достигают терапевтического значения МНО при стандартном начале терапии, часто дают чрезмерную гипокоагуляцию, имеют значительные и немотивированные колебания МНО в период поддерживающей терапии, медленно восстанавливают свертывающую способность при отмене препарата или уменьшении дозы.

II группа - с обычной чувствительностью к препарату. К ним относится большая часть пациентов. Они достигают терапевтического значения МНО на 5-6 сутки, имеют предсказуемый ответ на увеличение или уменьшение дозы, стабильны в период поддерживающей терапии.

III группа - больные со сниженной чувствительностью к варфарину, т.е. варфарин-резистентные. Для них характерны медленное увеличение МНО, «ригидность» при попытке изменить дозу и быстрое восстановление после отмены препарата.

В зависимости от чувствительности к варфарину алгоритм подбора дозы препарата может существенно отличаться (табл. 7). Представим себе, что стартовая доза препарата, как мы уже договаривались, 5 мг. При высокой чувствительности МНО, определенное на 3-й день приема, может составить 2-2,5. Из этого следует, что дозу варфарина необходимо уменьшить до 2,5 мг. Если МНО еще выше, более 2,5, придется отменить препарат на 1 день и продолжить его прием с дозы 2,5 мг. При МНО, определенном на 5-6 день приема, в интервале от 2,0 до 3,0, можно будет продолжить прием варфарина в суточной дозе 1,25-2,5 мг. Если МНО больше 3,0, следует отменить препарат на 1 день и продолжить его прием с дозы 1,25 мг. При МНО, определен-

ном на 7-8 день приема, равном 2,0-3,0, дозу следует сохранить. Но при высоком МНО, более 3,0, придется отменить прием на 1 день и продолжить вновь с дозы 1,25 мг через день.

При обычной чувствительности к варфарину МНО, определенное на 3-й день приема, как правило, составляет 1,5-2,0. В таком случае для продолжения лечения далее назначают 5-6,25 мг. Если на 5-6 день МНО по-прежнему 1,5-2,0, то доза должна быть увеличена до 6,25-7,5 мг. Если оно увеличилось до 2,0-3,0 - нужно оставить прежнюю дозу. При следующем определении, на 7-8 день, МНО может оставаться по-прежнему низким, 1,5-2,0. Тогда дозу варфарина нужно увеличить до 7,5-8,75 мг. При МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0 сохраняется прежняя доза, а если оно составляет 3,0-4,0, то доза препарата должна быть уменьшена на 30%. При МНО, превышающем 4,0, препарат отменяют на 1 день и продолжают прием с дозы на 30% меньше.

Наконец, у больных с низкой чувствительностью к варфарину МНО, определенное на 3-й день, обычно меньше 1,5. Доза варфарина увеличивается при этом до 6,25 мг. Если при определении на 5-6 день приема МНО по-прежнему меньше 1,5, назначают 7,5 мг, а если от 1,5 до 2,0 - то от 6,25 до 7,5 мг. При определении на 7-8 день, если МНО меньше 1,5, дозу увеличивают до 7,5-10 мг. Если показатель в пределах 1,5-2,0 - назначают 7,5-8,75 мг. Если в терапевтическом диапазоне - естественно, сохраняют прежнюю дозу. Далее - так же, как и при обычной чувствительности к варфарину: при МНО 3,0-4,0 доза препарата должна быть уменьшена на 30%, а при МНО, превышающем 4,0, препарат отменяют на 1 день и продолжают прием с дозы на 30% меньше.

Конечно, запоминать все эти схемы совершенно бессмысленно. А вот иметь под рукой соответствующую

таблицу очень полезно. После достижения необходимого уровня МНО, алгоритм дальнейшего наблюдения должен быть следующим: первое определение МНО - через 5-10 дней, второе - через 2 недели, третье - через 3 недели, четвертое и все последующие - через 4 недели. Важно контролировать МНО при смене серии препарата. Если при очередном определении полученное значение МНО находится в интервале от 1,8 до 3,5 (при целевом от 2,0 до 3,0) или от 2,2 до 3,7 (при целевом от 2,5-3,5), а признаков кровотечения или тромбоза нет, то сразу менять дозу не следует. Мы должны сделать это только в том случае, если при повторном исследовании через 3-4 дня значение МНО вновь окажется за рамками терапевтического диапазона.

Но если МНО высокий, скажем, в интервале от 5,0 до 9,0 (естественно, без кровотечения), следует пропустить 1-2 приема препарата и возобновить лечение при терапевтических значениях показателя. Если при этом МНО остается высоким, назначают витамин К₁ в дозе от 1 до 2,5 мг.

При еще более высоком МНО, более 9,0, следует пропустить 1 прием препарата и принимать витамин К₁ в дозе 5 мг. Если МНО сохраняет высокие значения на протяжении 24-48 часов, необходимо продолжить прием витамина К₁ в дозе от 1 до 2,5 мг и возобновить прием варфарина после нормализации МНО. При небольшом кровотечении, например, гематурии или носовом, прием препарата прекращают на 1-2 дня и назначают витамин К₁ в дозе 0,5 мг внутривенно или от 5 до 10 мг перорально. Витамин К₁ вводится внутривенно со скоростью не более 1 мг/мин вследствие угрозы развития анафилаксии. Если возникло жизнеугрожающее кровотечение, например, внутричерепное или желудочно-кишечное, необходимо прекратить прием препарата и назначить внутривенное введение витамина К₁ в дозе от 5 до 10 мг, которое при необходимости можно

Таблица 7.

Алгоритмы подбора дозы варфарина

	Степень гипокоагуляции и дозирование варфарина								
	Высокая чувствительность к варфарину			Обычная чувствительность к варфарину			Низкая чувствительность к варфарину		
	МНО		Дозы варф.	МНО		Дозы варф.	МНО		Дозы варф.
День 1*			5,0 мг			5,0 мг			5,0 мг
День 2	ИНП		5,0 мг	ИНП		5,0 мг	ИНП		5,0 мг
День 3	2,0-2,5	→	2,5 мг	1,5-2,0	→	5,0-6,25 мг	< 1,5	→	6,25 мг
	>2,5	→	O ₁						
День 5-6	2,0-3,0	→	1,25-2,5 мг	1,5-2,0	→	6,25-7,5 мг	< 1,5	→	7,5 мг
	>3,0	→	O ₂	2,0-3,0	→	5,0-6,25 мг	1,5-2,0	→	6,25-7,5 мг
День 7-8	2,0-3,0	→	Сохранить дозу	1,5-2,0	→	7,5-8,75 мг	< 1,5	→	7,5-10,0 мг
				2,0-3,0	→	Сохранить дозу	1,5-2,0	→	7,5-8,75 мг
	>3,0	→	O ₂	3,0-4,0	→	У ₁	2,0-3,0	→	Сохранить дозу
				>4,0	→	O ₃	3,0-4,0	→	У ₁
						>4,0	→	O ₃	

где, * - от начала терапии варфарином, ИНП - исследование не проводится, O₁ - отмена варфарина на 1 день, продолжение с дозы 2,5 мг, O₂ - отмена варфарина на 1 день, продолжение с дозы 1,25 мг, У₁ - уменьшить дозу варфарина на 30%, O₃ - отмена варфарина на 1 день, продолжение с дозы на 30% меньше.

повторить, а также вводить внутривенно концентраты факторов II, IX, X или свежезамороженную плазму (15 мл/кг). При этом нужно помнить, что полный эффект витамина K_1 наступает через 12-24 часа, а для восстановления свертывания требуется очень большой объем плазмы. Поэтому предпочтителен концентрат факторов свертывания. Кровотечение, кстати, может возникать и на фоне МНО в пределах терапевтического диапазона, что требует временного снижения целевого МНО до 1,5. В таких случаях необходимо исключать онкологическую патологию.

На фоне лечения варфарином могут возникать кожные некрозы. Это бывает в первые недели терапии, обычно у женщин. Такие некрозы возникают на бедрах, передней брюшной стенке, молочных железах. Проявляясь первоначально в виде экхимозов, т.е. банальных синяков на коже, они быстро прогрессируют в геморрагические буллы. Причиной считается быстрое снижение содержания протеина С при дефиците этого белка или высоких стартовых дозах варфарина. Еще одна возможная причина - т.н. мутация Лейдена, т.е. мутация гена, кодирующего V фактор свертывания крови. Она приводит к резистентности V фактора к одному из главных физиологических антикоагулянтов - активированному протеину С. Лечение кожных некрозов заключается в прекращении приема варфарина, введении витамина K_1 или свежезамороженной плазмы, при возможности - концентрата протеина С. В дальнейшем варфарин может быть назначен только после точного выяснения причин некрозов.

Для того чтобы снизить вероятность осложнений при приеме варфарина, очень полезно иметь представление о факторах, ослабляющих и усиливающих его действие. Попытаемся перечислить основные из них. Итак, ослабляют эффект варфарина:

- повышенное поступление витамина К с пищей, как это бывает, например, при вегетарианском питании, частом употреблении зеленого чая;
- стимуляция активности системы цитохрома P450 в печени, повышающей метаболизм варфарина, как это бывает при хроническом алкоголизме и приеме некоторых препаратов, в частности, гепатопротекторов;
- генетическая резистентность к варфарину;
- снижение катаболизма факторов II, VII, IX, X, протеинов С, S и витамина К при гипотиреозе;
- применение целого ряда медикаментозных средств, таких, как антациды, антигистаминные препараты, барбитураты, галоперидол, гризеофульвин, мепробамат, оральные контрацептивы, сукральфат, холестирамин, циклоспорин.

В свою очередь усиливают эффект варфарина:

- недостаточное поступление витамина К с пищей;
- недостаточная абсорбция витамина К в кишечнике при синдроме малабсорбции и обструкции желчевыводящих путей;
- недостаточная продукция витамина К в кишечнике вследствие применения антибиотиков;
- взаимодействие с циклом витамина К при приеме цефалоспоринов второго и третьего поколения;
- повышение катаболизма факторов II, VII, IX, X, протеинов С, S и витамина К при гипертиреозе;

- применение целого ряда медикаментов, таких, как аллопуринол, амиодарон, анаболические стероиды, аспирин, ацетаминофен, диазоксид, клофибрат, налidikсовая кислота, омепразол, пиразолон, ранитидин, симвастатин, стрептокиназа, сульфониламиды, тамоксифен, тиклодигаш, тиреоидные гормоны, толбутамид, урокиназа, хинидин, хлоралгидрат, цефокситин, циметидин.

Очень важной с клинической точки зрения является ситуация, когда больному, получающему варфарин, показано оперативное вмешательство. Антикоагулянт положено отменять за 5 дней до операции. Хирургические и диагностические процедуры, сопровождающиеся риском кровотечения, следует проводить на фоне субтерапевтической антикоагуляции при МНО 1,5 и менее, не назначая гепарин, учитывая низкий риск ТЭ в этот период. Возобновить лечение варфарином следует в обычной поддерживающей дозе вечером в день операции или на следующее утро при условии адекватного гемостаза. Если операцию или вмешательство приходится проводить на фоне повышенного МНО более 1,5, возможно назначение витамина K_1 внутрь в низкой дозе, 1-2 мг, чтобы нормализовать МНО.

При лечении пациентов с высоким риском ТЭ во время перерыва в лечении варфарином возможно применение низкомолекулярного или нефракционированного гепарина в терапевтических дозах. Прекратить парентеральное введение антикоагулянтов можно не ранее, чем через 5 суток от возобновления приема варфарина, тогда, когда два последовательных значения МНО (т.е. два дня подряд) будут находиться хотя бы на нижней границе терапевтического диапазона. Небольшие малоинвазивные вмешательства, такие, как, например, удаление зубов, процедуры на каналах корня зуба, небольшие дерматологические операции, удаление катаракты, можно осуществлять, не отменяя варфарин при условии снижения МНО до нижней границы терапевтического диапазона и применения местных гемостатических средств.

Еще одна сфера применения варфарина - восстановление синусового ритма при продолжительности ФП 48 часов и более или ФП неизвестной давности. Известно, что у таких пациентов существенно возрастает риск т.н. нормализационных ТЭ. Варфарин перед кардиоверсией они должны получать не менее 3-х недель, причем эти 3 недели исчисляются не с момента назначения препарата, а с момента достижения терапевтического диапазона при определении МНО. После процедуры прием варфарина должен быть продолжен в течение не менее 4-х недель, вне зависимости от способа восстановления синусового ритма. Необходимость в его дальнейшем назначении определяется в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc.

Однако назначения варфарина при продолжительности пароксизма 48 часов и более можно избежать, если с помощью чреспищеводной эхокардиографии доказать, что в ушке ЛП нет тромбов или спонтанного контрастирования высокой степени. При этом назначать варфарин на 4 недели после кардиоверсии, естественно, все равно надо. В том случае, если тромб обнару-

жен, после трехнедельной антикоагуляции чреспищеводную эхокардиографию придется повторить.

Пожалуй, наиболее сложной клинической ситуацией, в которой варфарин используется как составная часть так называемой тройной терапии, является выполняемая больным с ФП коронароангиопластика со стентированием. Стратегия АТТ после стентирования для таких пациентов должна предусматривать и адекватную защиту от тромбоза стента, что достигается назначением двух антиагрегантов, аспирина и клопидогрела, и профилактику тромбоэмболических осложнений, для которой назначается варфарин.

Схема назначения этих препаратов (табл. 8) отличается большой вариативностью и зависит от трех важных обстоятельств: от риска кровотечений, определяемого по шкале HAS-BLED, от того, экстренным или плановым является вмешательство и от того, какой стент выбран для реваскуляризации: голуметаллический или с лекарственным покрытием. Так, при плановом стентировании голуметаллическим стентом у пациента с низким или средним риском кровотечения тройная терапия аспирином в суточной дозе 75-100 мг, клопидогрелом в дозе 75 мг и варфарином с МНО в интервале от 2,0 до 2,5 назначается на 1 месяц. Далее может быть оставлен только варфарин в виде монотерапии с МНО от 2,0 до 3,0. Если при плановом стентировании и низком или среднем риске кровотечения выбирается стент с лекарственным покрытием, то тройная терапия назначается на 3 месяца. Затем до 12 месяцев продолжается комбинированная терапия варфарином (МНО по-прежнему 2,0-2,5) и уже одним антиагрегантом. Обычно это клопидогрел в дозе 75 мг в сутки, реже - 100 мг в сутки аспирина. По истечении года остается только варфарин с МНО в обычном терапевтическом диапазоне.

В urgentной ситуации при стентировании по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) больному с низким или средним риском кровотечения вне зависимости от типа стента тройная терапия назначается на 6 месяцев. Далее еще в течение 6 месяцев продолжается комбинированная терапия варфарином с клопидогрелом или аспирином, после чего следует монотерапия варфарином. При высоком риске кровотечения (3 балла и более по шкале HAS-BLED) используются только стенты без лекарственного покрытия. Если процедура проводится в плановом порядке, тройная терапия назначается на 2-4 недели. Далее - только варфарин. В том случае, когда стентирование выполняется по поводу ОКС, в течение 4-х недель пациент получает тройную терапию, далее до истечения 12 месяцев антагонист витамина К с клопидогрелом или аспирином, после чего - только варфарин.

Думаю, для нас с вами очевидно: тройная терапия с ПА и двумя антиагрегантами сопряжена с очень высоким риском кровотечений. Откровенно говоря, не убежден, что польза такого лечения превышает его риск. Впрочем, есть основания полагать, что представления о тройной терапии вскоре изменятся.

Заканчивая ту часть нашей беседы, которая касается варфарина, хотел бы напомнить, что для определения МНО не обязательно обращаться в лабораторию. Для экспресс-анализа с помощью тестовых полосок существуют простые и удобные, хотя и довольно дорогие портативные приборы. Конечно, самостоятельное мониторирование МНО возможно только в том случае, если пациент или его родственник способен выполнять необходимые тесты. Важное значение имеет адекватное обучение и постоянный контакт с врачом. Приборы для экспресс-анализа должны иметь высокое качество и быть калиброванными.

Таблица 8.

Стратегия антитромботической терапии при стентировании у больных с фибрилляцией предсердий

РК	ХВ.	Стент	Схема лечения
Низкий или средний, HAS-BLED 0-2	ПВ	БП	1 месяц: тройная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) + аспирином ≤ 100 мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут. Пожизненно: варфарин (МНО 2,0-3,0) в виде монотерапии.
	ПВ	СП	3 мес: тройная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) + аспирином ≤ 100 мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут. До 12 мес: комбинированная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 100 мг/сут). Пожизненно: варфарин (МНО 2,0-3,0).
	ОКС	СП / БП	6 мес: тройная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) + аспирином ≤ 100 мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут. До 12 мес: комбинированная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 100 мг/сут). Пожизненно: варфарин (МНО 2,0-3,0).
Высокий, HAS-BLED ≥ 3	ПВ	БП	2-4 недели: тройная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) + аспирином ≤ 100 мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут. Пожизненно: варфарин (МНО 2,0-3,0).
	ОКС	БП	4 недели: тройная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) + аспирином ≤ 100 мг/сут + клопидогрелом 75 мг/сут. До 12 мес: комбинированная терапия варфарином (МНО 2,0-2,5) и клопидогрелом 75 мг/сут (или аспирином 100 мг/сут). Пожизненно: варфарин (МНО 2,0-3,0).

где, РК - риск кровотечений, ХВ - характер вмешательства, ПВ - плановое вмешательство, ОКС - острый коронарный синдром, БП и СП - без покрытия и с покрытием

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Теперь мы можем перейти к обсуждению новых ПА, имеющих целый ряд существенных преимуществ в сравнении с антагонистами витамина К и радикально изменивших наши представления об АТТ у больных с неклапанной ФП. Речь пойдет о прямых ингибиторах тромбина, таких как дабигатрана этексилат, и прямых ингибиторах фактора Ха, таких как аписабан, бетриксабан, ривароксабан и эдоксабан. В отличие от антагонистов витамина К, которые блокируют образование нескольких активных витамин К-зависимых факторов свертывания крови, II-го, VII-го, IX-го и X-го, эти препараты блокируют активность только одного этапа коагуляции. В настоящее время в России зарегистрированы три новых ПА: аписабан (Эликвис®), дабигатрана этексилат (Прадакса®) и ривароксабан (Ксарелто®). Следовательно, именно о них мы и будем говорить в первую очередь, придерживаясь, конечно, новых российских рекомендаций по диагностике и лечению ФП. Однако во время работы над этой лекцией на конгрессе Американской ассоциации сердца в Далласе были доложены результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности варфарина и эдоксабана. Конечно, мы обязательно поговорим и об этом препарате.

Появление в нашем арсенале новых ПА вполне можно назвать революцией: ведь они обладают целым рядом принципиально важных преимуществ перед антагонистами витамина К. К ним следует отнести сравнимую эффективность в отношении профилактики ИИ и ТЭ при большей безопасности в отношении риска больших кровотечений, в частности, геморрагического инсульта; тенденцию к снижению смертности; меньшее взаимодействие с другими лекарствами и пищевыми продуктами; отсутствие необходимости постоянного контроля над показателями свертываемости крови. Последнее обстоятельство, как я уже говорил ранее, представляется особенно важным для России: у нас при лечении варфарином проблемы с контролем МНО особенно велики. Что ж, перейдем к обсуждению каждого из новых ПА. Делать мы это будем с соблюдением той очередности, с которой заканчивались масштабные многоцентровые исследования их эффективности и безопасности в сравнении с варфарином, после чего они были рекомендованы к применению FDA, Европейским агентством по лекарствам и Фармкомитетом России.

Дабигатрана этексилат

Следовательно, начнем с дабигатрана этексилата. Мы смело можем называть торговые названия новых ПА, т.к. они еще достаточно долго, до тех пор, пока не закончится патентное право, будут уникальными. Итак, торговое название дабигатрана этексилата - Прадакса®.

Это низкомолекулярное пролекарство, не обладающее фармакологической активностью. Однако после приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами,

превращается в дабигатран, конкурентный обратимый прямой ингибитор тромбина. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1/2-2 часа после приема, а время полувыведения составляет 12-14 часов. На 80% дабигатран выводится почками. Он практически не взаимодействует с продуктами и сравнительно мало взаимодействует с лекарствами.

Эффективность и безопасность дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином изучалась в исследовании «RE-LY» (Stuart J. Connolly et al., 2009). В нем участвовал 951 центр из 44 стран мира. Всего было включено 18113 пациентов с ФП (примерно поровну с пароксизмальной, персистирующей и хронической) и хотя бы одним из следующих факторов риска: ИИ или ТИА в анамнезе, ФВ 40% и менее, ХСН II ф.кл. и более, возраст 75 лет и более. Для больных в возрасте от 65 до 74 лет, было необходимо наличие одного из следующих ФР: сахарный диабет, АГ, ИБС. Средняя сумма баллов по шкале CHADS₂ составила 2,1. Критериями исключения были гемодинамически значимые пороки сердца, протезы клапанов, первые две недели после инсульта или 6 месяцев после тяжелого инсульта, а также внутримозговое кровоизлияние в анамнезе, клиренс креатинина менее 30 мл/мин и активные заболевания печени.

Со стандартным лечением варфарином в исследовании сравнивалась эффективность и безопасность двух доз дабигатрана этексилата: 110 и 150 мг 2 раза в сутки. В качестве показателя, отражающего адекватность антикоагулянтной терапии варфарином, оценивалось время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона. Оно составило в среднем 64%. Исследование продолжалось около двух лет. Первичной совокупной конечной точкой эффективности была суммарная частота развития инсультов, как ишемических, так и геморрагических, а также системных ТЭ. Первичной конечной точкой безопасности были так называемые большие геморрагические осложнения, т.е. геморрагические инсульты и желудочно-кишечные кровотечения. Результаты исследования оказались следующими.

Дабигатран в дозе 300 мг в сутки оказался более эффективным в отношении снижения частоты инсультов и системных ТЭ: 134 пациента (1,11% в год) в группе дабигатрана и 199 пациентов (1,69% в год) в группе варфарина: относительный риск (ОР) 0,66; $p < 0,001$. При этом в группе дабигатрана было отмечено достоверное снижение частоты ИИ или инсульта неуточненной этиологии (0,92 и 1,20% в год соответственно, $p = 0,03$). Дабигатран в суточной дозе 220 мг не отличался по эффективности от варфарина: частота инсультов и системных ТЭ 182 (1,53% в год) в основной группе и 199 (1,69% в год) в контрольной (ОР 0,91; $p = 0,34$). Большие кровотечения чаще отмечались в группе варфарина, но достоверно их было меньше лишь в группе с низкой дозой дабигатрана. При этом геморрагический инсульт развивался достоверно реже при использовании обеих дозировок дабигатрана: у больных, получавших 220 мг в сутки - на 69%, в группе получавших 300 мг - на 74%. В то же время у получавших дабигатран по 150 мг

дважды в сутки было статистически значимо больше желудочно-кишечных кровотечений. Частота смерти от всех причин снижалась, но недостоверно, а сердечно-сосудистая смертность достоверно снижалась при лечении дабигатраном в дозе 300 мг в сутки. В группах больных, принимавших дабигатран этексилат, было выявлено большее число ИМ: недостоверное для дозы 220 мг в сутки и достоверное для дозы 300 мг. Основным побочным действием при приеме прямого ингибитора тромбина была диспепсия (более 11% случаев).

В рамках анализа результатов исследования «RE-LY» был проведен ряд весьма интересных субисследований (S.J.Connolly et al, 2009; M.D.Ezekowitz et al., 2010; L.Wallentin et al., 2010). Одно из них касалось сравнительной оценки эффективности дабигатрана и варфарина в группах с разным временем нахождения МНО в границах терапевтического диапазона на фоне приема антагониста витамина К. Существенных отличий в этих группах от результатов основного исследования получено не было. Точно так же не оказалось отличий в группах с разным количеством баллов по шкале CHADS₂. Еще один субанализ (R.Nagarakanti et al., 2011) касался пациентов, которым за период проведения исследования RE-LY выполнялась кардиоверсия. Таких оказалось 1270, общее количество кардиоверсий - 1983 (в группах с низкой дозой дабигатрана, высокой дозой и варфарином соответственно 647, 672 и 664 процедуры). У большинства длительность приёма ПА составляла не менее трёх недель.

Части больных перед кардиоверсией проводилась чреспищеводная эхокардиография. В рамках этого субанализа не было выявлено различий ни в частоте обнаружения тромбоза ЛП перед процедурой, ни в частоте тромбоэмболических осложнений в течение 30 дней после кардиоверсии (0,8%, 0,3% и 0,6% соответственно). Частота инсультов и системных ТЭ была одинаковой вне зависимости от использования чреспищеводного ультразвукового исследования. Одинаково низкой в течение 30 дней после проведения кардиоверсии оказалась и частота больших кровотечений. Таким образом, дабигатран стал разумной альтернативой варфарину у больных, которым выполняется кардиоверсия.

Несколько настораживают, правда, результаты недавно опубликованного исследования (L. Di Biase et al., 2013), в котором определялась частота тромбов ушка ЛП по данным чреспищеводной эхокардиографии перед электрической кардиоверсией или аблацией у пациентов, принимавших разные ПА. Всего в исследование было включено 487 больных, из которых 209 принимали варфарин, 149 - дабигатран, 129 - ривароксабан. Все пациенты принимали ПА не менее 30 дней перед исследованием. Тромб в ушке ЛП был выявлен у 2 больных, получавших варфарин (0,96%), у 10 получавших дабигатран (6,7%) и у 1 получавшего ривароксабан (0,78%). Различия оказались статистически достоверными. ОР наличия тромба для дабигатрана в сравнении с варфарином составил 4,6 ($p = 0,003$), а для дабигатрана в сравнении с ривароксабаном 6,2 ($p = 0,002$).

Не существует единой точки зрения и по поводу возможности на фоне приема дабигатрана интервенционного лечения ФП: изоляции устьев легочных вен. Так, например, в сравнительно небольшом исследовании (H.Ichiki et al., 2013) авторы сравнили частоту асимптомных церебральных микротромбоэмболий, выявляемых с помощью магнитнорезонансной томографии, проведенной на следующий день после радиочастотной катетерной аблации у 180 пациентов, получавших варфарин, и у 30 получавших дабигатран. Новые микротромбоэмболии были выявлены на фоне приема варфарина в 10% случаев, на фоне приема дабигатрана - в 26% случаев. Различия были статистически достоверны. Кроме того, достоверно различалась и частота случаев гемоперикарда, потребовавших перикардиоцентеза: 2,5% и 11,1% соответственно.

С другой стороны, можно привести данные недавно опубликованного мета-анализа (P.D.Swaminathan et al., 2013). Он объединил результаты 9 исследований с участием 3552 пациентов, которым выполнялась катетерная аблация по поводу ФП. В этих исследованиях прием дабигатрана прекращался за день до процедуры или в день процедуры, прием варфарина не прекращался. Протокол соблюдался во всех исследованиях, за исключением одного для каждого препарата. Результаты оказались следующими. ОР больших кровотечений составил 1,17 ($p = 0,56$), ТЭ - 2,12 ($p = 0,13$), т.е. достоверных отличий не было. При этом количество небольших кровотечений при использовании дабигатрана оказалось достоверно меньшим: ОР 0,63 ($p = 0,01$). Авторы делают вывод о безопасности использования дабигатрана при аблации, особенно если больные уже принимают препарат. Таким образом, вопрос о безопасности препарата при интервенционном лечении ФП пока остается открытым. Думаю, что определяющее значение будет иметь грамотно сформулированный корректный протокол лечения дабигатраном, предусматривающий своевременную краткую отмену препарата и такое же своевременное возобновление терапии.

Довольно бурно обсуждается в литературе выявленное в исследовании «RE-LY» увеличение количества ИМ на фоне лечения дабигатраном, которое мы уже коротко обсуждали. Дополнительный анализ электрокардиограмм включенных больных позволил найти неучтенные ИМ, которые были выявлены по динамике ЭКГ. В результате обнаруженные ранее различия исчезли. Тем не менее, обсуждение ассоциации лечения дабигатраном с увеличением риска ОКС с высказыванием противоположных точек зрения продолжается. Вполне логичным выглядит предположение о том, что варфарин обладает большим защитным эффектом в отношении ИМ, чем дабигатран.

В то же время весьма настораживают результаты мета-анализа 11 исследований (R.Artang et al., 2013) с включением почти 40.000 пациентов, получавших по разным показаниям три разных прямых ингибитора тромбина, включая дабигатран и ксимелатран, в сравнении с варфарином. Авторы мета-анализа констатируют достоверное увеличение числа ИМ у получавших прямые ингибиторы

тромбина и высказывают предположение о том, что выявленные различия являются класс-эффектом этой группы препаратов. В подтверждение своего предположения они приводят результаты другого своего мета-анализа: 8 исследований с включением почти 70.000 больных, в которых с варфарином сравнивалась эффективность различных ПА и антиагрегантов. Достоверных различий по частоте ИМ в этом мета-анализе получено не было.

Так или иначе, однозначного ответа на вопрос о взаимосвязи лечения дабигатраном и риском ИМ не существует. Можно не сомневаться в том, что по этому поводу будут проводиться дополнительные исследования. А пока, видимо, больным, перенесшим недавно ОКС, назначать дабигатран не стоит.

Итак, для профилактики ТЭ при ФП основной дозой дабигатрана этексилата являются 150 мг дважды в сутки. Применять препарат с осторожностью, а также использовать его более низкую дозу 110 мг дважды в сутки, следует:

- при высоком риске кровотечений (индексе HAS-BLED ≥ 3);
- при умеренно выраженной почечной недостаточности с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин;
- при наличии лишь 1 неосновного клинически значимого ФР инсульта;
- при одновременном применении препарата с сильными ингибиторами Р-гликопротеина, такими, как амиодарон, хинидин и верапамил (сочетание с дронадароном противопоказано);
- при наличии гастрита, эзофагита или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- при возрасте пациентов 75-80 лет, с особой осторожностью - при возрасте более 80 лет.

Определение клиренса креатинина необходимо у всех пациентов перед началом лечения препаратом Прадакса®. Дабигатран противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек: при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. Во время лечения необходимо оценивать функцию почек в тех клинических ситуациях, когда можно подозревать снижение почечной функции. У пожилых пациентов (старше 75 лет) и у пациентов с нарушением функции почек необходимо оценивать их функцию не менее одного раза в год.

В заключение обсуждения первого из новых ПА, дабигатрана этексилата, позволю себе сугубо практический совет. Дело в том, что большинство лабораторий, во всяком случае, пока, для определения клиренса креатинина требует от пациента собирать суточную мочу. Между тем, располагая значением креатинина плазмы крови, вы без труда самостоятельно рассчитаете клиренс креатинина по одной из известных формул. Можно использовать, например, общепринятую формулу Кокрофта-Голта:

$$\frac{1,228 \times [140 - \text{возраст}] \times \text{вес тела (кг)} \times 0,85 \text{ (для женщин)}}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$$

Для самых ленивых - упрощенная формула. Ее, как правило, бывает вполне достаточно:

$$\frac{[140 - \text{возраст}] \times \text{вес тела (кг)}}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$$

Ривароксабан

Следующий из новых ПА, о котором мы должны поговорить, это ривароксабан. Его торговое название Ксарелто®. Ривароксабан - прямой специфический селективный ингибитор Ха фактора, катализирующего преобразование протромбина в тромбин. Он не оказывает прямого действия на тромбин, а регулирует образование тромбина посредством ингибирования фактора Ха. Его максимальная концентрация в плазме достигается через 2-4 часа после приема, время полувыведения составляет 11-13 часов. Как и дабигатрана этексилат, ривароксабан минимально взаимодействует с продуктами и в еще меньшей степени - с лекарствами. 1/3 препарата выводится почками в виде неизменной активной субстанции. 2/3 метаболизирует в печени, после чего, уже в виде неактивного метаболита, половина подвергается гепатобилиарной элиминации, а половина выводится с мочой.

Эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином изучалась в исследовании «ROCKET-AF» (Manesh R. Patel et al., 2011). В нем участвовало 1178 центров из 45 стран, в том числе и наш Северо-Западный центр диагностики и лечения аритмий. Всего было включено 14264 пациента с ФП в возрасте 18 лет и старше. Критериями включения были наличие в анамнезе ИИ, ТИА, системной ТЭ вне ЦНС или двух и более из следующих факторов: ХСН или ФВ 35% и менее, АГ, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет. Доля больных, имевших только два перечисленных фактора риска, была ограничена до 10%. ИИ, ТИА или системную ТЭ до включения в исследование перенесли более половины пациентов (55%). Средняя сумма баллов по шкале CHADS₂ составила 3,5, т.е., если помните, существенно больше, чем в исследовании «RE-LY» с дабигатраном.

Критериями исключения были гемодинамически значимый митральный стеноз, протезы клапанов сердца, внутрочерепные кровотечения в анамнезе, инвалидизирующий инсульт в ближайшие 3 месяца, любой инсульт в ближайшие 2 недели или ТИА в ближайшие 3 суток, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, клинически значимые заболевания печени. В группе ривароксабана больные получали 20 мг препарата 1 раз в сутки или 15 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина от 30 до 49 мл/мин. Для группы варфарина целевой диапазон МНО был от 2,0 до 3,0. Время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона - в среднем 55%. Продолжительность исследования составила около 42 месяцев. Первичной конечной точкой эффективности являлась суммарная частота ишемического, геморрагического инсультов и артериальных ТЭ, а первичной конечной точкой безопасности - суммарная частота больших и имеющих клиническое значение небольших кровотечений.

Анализ «в соответствии с лечением по протоколу», когда неблагоприятные исходы учитывались у всех без исключения рандомизированных в соответствии с протоколом больных, показал, что инсульт или системная ТЭ развились у 188 пациентов группы ривароксабана (1,7% в год) и у 241 пациента группы варфарина (2,2% в год). ОР в группе ривароксабана составил 0,79;

$p < 0,001$ для гипотезы о не меньшей эффективности. Таким образом, ривароксабан оказался сопоставимым по эффективности с варфарином.

В популяции «в соответствии с проводимым лечением» инсульт или системная ТЭ развились у 189 пациентов группы ривароксабана (1,7% в год) и у 243 пациентов группы варфарина (2,2% в год). ОР составил 0,79; $p = 0,01$ для гипотезы о большей эффективности, т.е. в этой популяции больных ривароксабан оказался более эффективным, чем варфарин.

Среди всех рандомизированных пациентов в популяции «в соответствии с назначенным лечением» первичные исходы наблюдались у 296 (2,1% в год) человек в группе ривароксабана и у 306 (2,4% в год) человек в группе варфарина. ОР составил 0,88; $p < 0,001$ для гипотезы о не меньшей эффективности, $p = 0,12$ для гипотезы о большей эффективности. Таким образом, при таком анализе ривароксабан оказался не менее эффективным, чем варфарин.

В период лечения в популяции «в соответствии с назначенным лечением» частота инсульта или системных ТЭ в группе ривароксабана оказалась достоверно ниже, чем в группе варфарина: соответственно 188 случаев (1,7% в год) и 240 случаев (2,2% в год), $p = 0,02$.

При анализе вторичных конечных точек эффективности была выявлена тенденция к снижению смертности от всех причин в группе ривароксабана: 2,95% против 3,53% в группе варфарина ($p = 0,073$). Отдельный анализ частоты ИИ в группах ривароксабана и варфарина достоверных различий не выявил (1,34 и 1,42 на 100 пациенто/лет, соответственно; $p = 0,58$).

Частота первичной конечной точки безопасности оказалась одинаковой в группах ривароксабана и варфарина, и составила соответственно 14,9 и 14,5% в год (ОР = 1,03; $p = 0,44$). Частота больших кровотечений существенно не различалась: 3,6 и 3,4% в год соответственно ($p = 0,58$). В то же время внутричерепные кровотечения возникали достоверно реже в группе ривароксабана: соответственно 0,5 и 0,7% в год (ОР 0,67; $p = 0,02$). С другой стороны, крупные кровотечения из желудочно-кишечного тракта достоверно чаще отмечались в группе ривароксабана (3,2 и 2,2% в год соответственно; $p < 0,001$). В связи с этим не могу не поделиться важным для меня с клинической точки зрения соображением, касающемся и ривароксабана, и дабигатрана, при использовании которого, как вы помните, тоже было достоверно меньше внутричерепных и больше желудочно-кишечных кровотечений. Дело в том, что, в отличие от геморрагического инсульта, желудочно-кишечное кровотечение представляется мне вполне разрешимой клинической ситуацией для большинства пациентов. Поэтому выявленная взаимосвязь - важное преимущество новых ПА.

Кратко подводя итог, можно заключить, что ривароксабан как минимум не менее эффективен и при этом более безопасен, чем варфарин. Пока не получено твердых доказательств относительно того, что ривароксабан превосходит или хотя бы не уступает варфарину по эффективности и безопасности при кардиоверсии и интервенционном лечении ФП. Впрочем, имеющиеся к настоящему времени на этот счет дан-

ные можно признать обнадеживающими. Приведем в качестве примера субанализ исследования «ROCKET-AF» (J.P.Piccini, 2012), в котором оценивалась эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином у больных, которым выполнялась кардиоверсия или радиочастотная абляция. Всего 321 такому пациенту было выполнено 460 процедур кардиоверсии или абляции: 143 больным была выполнена 181 электрическая кардиоверсия, 142 - 194 фармакологических кардиоверсий, 79 - 85 процедур абляции ФП. 80% пациентов (256 из 321) получали терапию в соответствии с рандомизацией в день процедуры. Только 24 больных (по 12 в группах ривароксабана и варфарина) в течение 24 часов перед процедурой получали низкомолекулярные гепарины. Результаты исследования оказались весьма позитивными: группы ривароксабана и варфарина не различались по частоте инсультов и системных ТЭ, сердечно-сосудистой и общей смертности, а также госпитализациям.

Вполне оптимистически выглядят результаты проведенного недавно мета-анализа 11 исследований эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов в ходе катетерной абляции ФП (S.R.Gangireddy et al., 2013). В этом мета-анализе оценивались такие тромбоэмболические осложнения, как ИИ, ТИА и ТЭ легочной артерии, а также кровотечения, в числе которых учитывались все эпизоды больших кровотечений, потребовавших гемотрансфузии, и небольшие кровотечения, включающие гемоперикард, бедренную гематому и кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Всего были проанализированы результаты у 634 пациентов, получавших ривароксабан, и у 479 пациентов, получавших варфарин. Ривароксабан в последний раз принимался за 12-48 часов перед процедурой, возобновлялся прием через 6-24 часа после абляции. У 224 больных (35%) прием не прерывался.

Мета-анализ продемонстрировал следующие результаты. Общая частота эмболических событий между группами ривароксабана и варфарина достоверно не различалась (1,7% и 1,5% соответственно). Совокупная частота кровотечений составила 11,5% в группе ривароксабана и 10,5% в группе варфарина и тоже не различалась. Авторы работы считают, что ривароксабан может быть безопасной альтернативой варфарину для антикоагуляции пациентов, подвергающихся катетерной абляции при ФП, полагая, что исследования в этом направлении должны быть продолжены. Нам остается только согласиться с ними.

Еще одна позитивная новость, касающаяся ривароксабана, связана с возможностью его использования для лечения тромбозов глубоких вен и ТЭ ветвей легочной артерии. Напомню, что из всех ТЭ именно последняя является наиболее частой при ФП после ИИ. В России применение ривароксабана по этим показаниям зарегистрировано в августе 2013 г., и он стал единственной пока альтернативой варфарину. Основанием для этого послужили результаты исследования «EINSTEIN», но нас с вами интересует та ветвь этого исследования, в которую включались пациенты именно с ТЭ легочной артерии. Она получила название

«EINSTEIN PE» (H.R.Büller et al., 2012). Всего было включено 4832 больных, из которых 2419 получали ривароксабан, а 2413 - стандартную терапию эноксапарином и варфарином.

Ривароксабан назначался в течение первых 3-х недель лечения в дозе 15 мг дважды в сутки, далее 20 мг 1 раз в сутки. В контрольной группе пациенты получали подкожные инъекции эноксапарина в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки с последующим пероральным приемом антагониста витамина К (варфарина или аценокумарола) с коррекцией дозы для поддержания терапевтического значения МНО (целевое значение 2,5, диапазон 2,0-3,0). Эноксапарин отменяли после того, как значение МНО по результатам по крайней мере двух последовательных измерений с интервалом не менее 24 часов составляло 2,0 или выше, и пациент получал терапию эноксапарином в течение по крайней мере 5 дней. На основании решения врача-исследователя исходно выбиралась длительность лечения: 3, 6 или 12 месяцев. Первичной конечной точкой эффективности была совокупность тромбозов глубоких вен и ТЭ легочной артерии с клиническими проявлениями, с летальным исходом или без него. Первичную конечную точку безопасности составили большие и прочие клинически значимые кровотечения.

В течение года наблюдения не было выявлено различий по эффективности (первичная конечная точка) между ривароксабаном и стандартной терапией: соответственно 2,1% и 1,8%. ОР составил 1,12. Таким образом, с высокой степенью достоверности была подтверждена гипотеза о том, что ривароксабан не менее эффективен, чем антагонисты витамина К. Эффективность лечения первых 400 включенных в «EINSTEIN-PE» пациентов оценивали дополнительно по результатам повторной визуализации легких через 3 недели терапии с помощью КТ или перфузионной сцинтиграфии. Эти исследования продемонстрировали полное исчезновение тромба у 41% пациентов, уменьшение его размеров - у 47%, отсутствие изменений - 12%. Ухудшения обструкции сосудов не было, как не было отмечено и различий в скорости лизирования тромба при использовании ривароксабана или эноксапарина с антагонистами витамина К.

Частота событий, соответствующих первичной конечной точке безопасности (большие кровотечения и прочие клинически значимые кровотечения), была схожей: 10,3% на фоне приема ривароксабана и 11,4% в контрольной группе (ОР - 0,90; $p = 0,23$). Однако частота больших кровотечений в группе ривароксабана была достоверно меньше: 1,1% против 2,2% (относительный риск - 0,49; $p = 0,003$). Таким образом, можно утверждать, что ривароксабан, будучи не менее эффективным и более безопасным, чем стандартная терапия, становится очевидной альтернативой еще и в лечении и профилактике ТЭ легочной артерии, весьма частого осложнения у пациентов с ФП. Схема назначения ривароксабана в этой клинической ситуации не вполне обычна. Напомню, что в течение 3-х недель пациент получает 15 мг препарата дважды в сутки, далее - 20 мг 1 раз в сутки.

Что же касается большинства клинических ситуаций, т.е. профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП, основной дозой ривароксабана является 20 мг один раз в сутки. В отличие от всех остальных новых ПА, применение которых не связано с пищей, ривароксабан принимается вместе с едой. Такой прием существенно увеличивает его концентрацию в плазме крови. Однократный в сутки прием - это, пожалуй, достаточно важное преимущество препарата. Во всяком случае, по приверженности к лечению ривароксабан существенно опережает и дабигатран, и, тем более, варфарин. Применять препарат с осторожностью, а также использовать его более низкую дозу 15 мг в сутки, следует:

- при высоком риске кровотечений (индексе HAS-BLED ≥ 3);
- при хронической почечной недостаточности с клиренсом креатинина от 15 до 49 мл/мин (при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин ривароксабан не назначают);
- при одновременном применении препарата с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина, такими, как кетоконазол, ритонавир, дифенин, карбамазепин, антибиотики кларитромицин и эритромицин.

Осторожность необходима также при лечении больных с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденных и приобретенных заболеваниях, приводящих к кровотечениям), плохо контролируемой АГ, язвенной болезнью желудочно-кишечного тракта в стадии обострения (или с недавно перенесенным обострением), сосудистой ретинопатией, недавно перенесенными кровоизлияниями и операциями, в т.ч. нейрохирургическими и офтальмологическими.

Апиксабан

Перейдем к следующему из новых ПА, апиксабану. Это несколько менее известный для нас препарат, чем дабигатран и ривароксабан. Он был зарегистрирован в России лишь в 2013 г. под торговым названием Эликвис®.

Апиксабан - нейтральный бициклический пирозол, он не является пролекарством. Это, так же как и ривароксабан, прямой специфический селективный ингибитор Ха фактора, катализирующего преобразование протромбина в тромбин. Соответственно, он тоже не оказывает прямого действия на тромбин, а регулирует образование тромбина посредством ингибирования фактора Ха. Его биодоступность составляет 50%, а связывание с белками плазмы - 87%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 3-4 часа после приема, время полувыведения составляет 12 часов. 27% апиксабана элиминируется почками, он не имеет активных циркулирующих метаболитов. Препарат минимально взаимодействует с продуктами и лекарствами.

Эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином изучалась в исследовании «ARISTOTLE» (C.B.Granger et al., 2011). В нем участвовало более 1000 центров из 40 стран мира (мы тоже принимали участие в этом исследовании), был включен 18201 пациент с фибрилляцией или трепетанием предсердий 18 лет и старше. Критерии включения - по крайней мере один из следующих: возраст 75 лет и бо-

лее, наличие в анамнезе ИИ, ТИА или системной ТЭ вне ЦНС, клиника ХСН в предшествующие 3 месяца или ФВ 40% и менее, АГ или сахарный диабет, требующие медикаментозной коррекции.

Критериями исключения были умеренный или тяжелый митральный стеноз, протезы клапанов, внутричерепное кровоотечение в анамнезе, первая неделя после ИИ, прием ацетилсалициловой кислоты в дозе более 165 мг в сутки или в комбинации с клопидогрелом, клиренс креатинина менее 25 мл/мин, выраженное заболевание печени. Средний балл по шкале CHADS₂ составил 2,1. ИИ, ТИА или системную ТЭ до включения в исследование перенесли 19% пациентов. Ранее принимали варфарин 57% больных, 31% при включении принимал аспирин.

Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота любого инсульта и системных ТЭ. Вторичной конечной точкой - смерть от всех причин. Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения. Средняя продолжительность исследования составила 1,8 лет.

Большинству больных апиксабан назначался в дозе 5 мг дважды в сутки. 2,5 мг 2 раза в сутки назначалось при наличии по меньшей мере двух из следующих критериев: возраст 80 лет и более, масса тела 60 кг и менее, креатинин сыворотки 133 мкмоль/л и более. В группе варфарина среднее время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона составило 64%.

Результаты исследования оказались следующими. Частота первичной конечной точки эффективности за период наблюдения в группе апиксабана оказалась достоверно ниже, чем у больных, принимавших варфарин: соответственно 1,27% против 1,6% в год (ОР 0,79; $p = 0,01$). Таким образом, апиксабан, как и дабигатран в максимальной дозе, оказался более эффективным для профилактики ТЭ, чем варфарин.

Кроме того, частота геморрагического инсульта, одного из компонентов первичной конечной точки, также была ниже в группе апиксабана: 0,24% против 0,47% в год соответственно (ОР 0,51; $p < 0,001$). Частота такой важной вторичной конечной точки эффективности, как смертность от всех причин, тоже оказалась достоверно ниже в группе апиксабана: 3,52% против 3,94% в год соответственно (ОР 0,89; $p = 0,047$). Частота первичной конечной точки безопасности в группах апиксабана и варфарина составила 2,13% и 3,09% в год соответственно (ОР 0,69; $p < 0,001$). Анализ структуры кровотечений показал достоверное снижение ОР внутричерепных геморрагий на 58% ($p < 0,001$). Частота кровотечений из желудочно-кишечного тракта оказалась одинаковой в группах апиксабана и варфарина и составляла 0,76 и 0,86% в год соответственно (ОР 0,89; $p = 0,37$). Таким образом, апиксабан, так же как и дабигатран с ривароксабаном, достоверно снижал риск геморрагических инсультов, но в отличие от последних не увеличивал при этом риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта. По частоте ИИ и инсульта неуточненной этиологии разницы в группах апиксабана и варфарина обнаружено не было: 0,97 и 1,05% в год соответственно (ОР 0,92; $p = 0,42$). Не было и достоверных различий между группами по частоте ИМ.

Как нетрудно заметить, апиксабан в ближайшее время вполне способен составить конкуренцию таким более известным препаратам, как дабигатран и ривароксабан. К сожалению, не получено пока убедительных данных об эффективности и безопасности апиксабана в таких важных для нас клинических ситуациях, как кардиоверсия и катетерная абляция при ФП, за исключением, может быть, единственного совсем недавно опубликованного субанализа исследования «ARISTOTLE» (G.Flaker et al., 2013). В нем анализируются результаты 743 кардиоверсий, выполненных 540 пациентам, из которых 265 получали апиксабан, а 275 - варфарин. 75% кардиоверсий было выполнено в течение 1 года. Группы не отличались между собой по основным характеристикам. В течение 30 дней после кардиоверсии не было диагностировано ИИ или системных ТЭ ни у одного из больных. По одному пациенту из каждой группы перенесли ИМ и большое кровотечение, умерло по 2 больных в обеих группах. Авторы делают вывод об одинаковой эффективности и безопасности апиксабана и варфарина при кардиоверсии.

Еще одно весьма интересное исследование под названием «AMPLIFY», результаты которого опубликованы также в 2013 г. (G.Agnelli et al., 2013), напоминает «EINSTEIN PE» с ривароксабаном, которое мы обсуждали, и касается эффективности и безопасности апиксабана в сравнении со стандартной терапией эноксапарином и варфарином при острых венозных тромбозах. У значительной части пациентов, которые принимали участие в этом исследовании, были ТЭ ветвей легочной артерии. Всего было включено 5395 больных, из которых 2691 (в т.ч. 930 с ТЭ легочной артерии) получал апиксабан, сначала 10 мг дважды в сутки в течение недели, а затем 5 мг дважды в сутки в течение 6 месяцев. 2704 пациента (в т.ч. 906 с ТЭ легочной артерии) получали сначала эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела подкожно дважды в сутки, затем варфарин. Первичной конечной точкой эффективности были рецидивы симптомных венозных тромбозов или связанные с ними смерти. Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения, а также большие кровотечения в сочетании с клинически значимыми небольшими.

Результаты исследования продемонстрировали отсутствие различий по эффективности между апиксабаном и стандартной терапией. В основной группе первичная конечная точка эффективности имела место у 59 из 2609 пациентов (2,3%), в контрольной - у 71 из 2635 (2,7%). ОР составил 0,84. Таким образом, гипотеза о том, что апиксабан не менее эффективен, чем варфарин, была подтверждена ($P < 0,001$).

Частота событий, соответствующих первичной конечной точке безопасности (большие кровотечения и небольшие клинически значимые), составила 4,3% в группе апиксабана и 9,7% в группе варфарина (ОР 0,44; $p = 0,001$). При этом частота больших кровотечений в основной группе составила 0,6%, в контрольной - 1,85% (ОР 0,31; $p = 0,001$). Таким образом, апиксабан оказался гораздо более безопасным, чем варфарин. Как видите, результаты лечения и профилактики венозных

тромбозов и ТЭ легочной артерии апиксабаном и ривароксабаном оказались сходными. Можно ожидать, что и апиксабан вскоре будет зарегистрирован для применения по этим показаниям.

В завершение обсуждения эффективности и безопасности апиксабана следует, видимо, напомнить, что основной дозой препарата для профилактики тромбозомболических осложнений при ФП являются 5 мг дважды в сутки.

Применять препарат с осторожностью, а также использовать его более низкую дозу 2,5 мг 2 раза в сутки, следует при наличии любых двух факторов риска из следующих трех: возраст 80 лет и более, вес 60 кг и менее, уровень креатинина >1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). Кроме того, осторожность и применение более низкой дозы необходимы при тех же обстоятельствах, которые были описаны для ривароксабана. Перечислим эти ограничения повторно:

- высокий риск кровотечений (индекс HAS-BLED ≥ 3);
- хроническая почечная недостаточность с клиренсом креатинина от 15 до 49 мл/мин (при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин апиксабан не назначают);
- одновременное применение апиксабана с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина, такими, как кетоконазол, ритонавир, дифенин, карбамазепин, антибиотики кларитромицин и эритромицин.

Осторожность необходима также при лечении больных с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденных и приобретенных заболеваниях, приводящих к кровотечениям), плохо контролируемой АГ, язвенной болезнью желудочно-кишечного тракта в стадии обострения (или с недавно перенесенным обострением), сосудистой ретинопатией, недавно перенесенными кровоизлияниями и операциями, в т.ч. нейрохирургическими и офтальмологическими.

Нам еще предстоит поговорить о некоторых практических аспектах применения новых ПА. А пока заглянем в последние российские рекомендации по диагностике и лечению ФП. В них сформулированы основные соображения, которые должны помочь нам выбрать оптимальный препарат из числа зарегистрированных в России к настоящему времени. Вот они.

1. Пациенты с ФП в исследованиях с новыми ПА различались по риску инсульта, определяемого по шкале CHADS₂: в исследовании с ривароксабаном риск инсульта оказался выше (3,5 по шкале CHADS₂), чем с апиксабаном и дабигатраном (2,1 по шкале CHADS₂).
2. По эффективности в отношении снижения совокупной частоты инсульта и артериальных ТЭ апиксабан и дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки превосходят варфарин, а эффективность дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки и ривароксабана сравнима с варфарином.
3. Преимущество перед варфарином в отношении снижения ОР ИИ и инсульта неуточненной этиологии отмечено только у дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки.
4. При учете совокупной частоты крупных кровотечений безопасность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабана сравнима с варфарином, а апиксабана и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки имеет преимущество перед варфарином.

5. При сравнении с варфарином использование обеих доз дабигатрана, ривароксабана и апиксабана сопряжено с более низким ОР геморрагического инсульта и внутримозговых кровотечений; при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабана повышается относительный риск крупных кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

Эдоксабан

Помимо трех новых ПА, зарегистрированных в России, у нас есть возможность поговорить о четвертом, эффективность и безопасность которого, как обычно, в сравнении с варфарином, изучалась в масштабном многоцентровом исследовании «ENGAGE AF-TIMI 48», завершившемся лишь в конце 2013 г. Речь идет об эдоксабане. Это еще один ингибитор Ха фактора. Его биодоступность составляет 62%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2-3 часа после приема, время полувыведения составляет 9-11 часов. 50% эдоксабана элиминируется почками. В исследовании «ENGAGE AF-TIMI 48» (Robert P. Giugliano et al., 2013) участвовало 1393 центра из 46 стран. Всего было включено 21105 пациентов 21 года и старше с документированной электрокардиографически ФП в течение 12 месяцев перед рандомизацией. Критерием включения было наличие 2-х и более баллов по шкале CHADS₂. Критериями исключения были ФП вследствие обратимой причины, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, высокий риск кровотечения, использование двойной антиагрегантной терапии, умеренный или тяжелый митральный стеноз, иные показания к терапии антикоагулянтами, ОКС, реваскуляризация или инсульт в течение 30 дней перед рандомизацией и невозможность придерживаться протокола исследования.

Средний балл по шкале CHADS₂ составил 2,8, т.е. больше, чем в исследованиях с дабигатраном и апиксабаном, но меньше, чем в исследовании с ривароксабаном. Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота любого инсульта и системных ТЭ, а первичной конечной точкой безопасности - большие кровотечения. Вторичными композитными конечными точками были следующие:

- инсульт, системная ТЭ или кардиоваскулярная смерть (включая кровотечения);
- ИМ, инсульт, системная ТЭ или кардиоваскулярная смерть;
- инсульт, системная эмболия или смерть от любой причины.

Средняя продолжительность исследования составила 2,8 года. Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в три группы. Первая получала высокую дозу эдоксабана 60 мг один раз в сутки, вторая - 30 мг один раз в сутки. При этом в каждой из групп пациенты получали половинную дозу препарата, если на момент рандомизации или в течение исследования у них был выявлен один из следующих факторов: клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее, дополнительный прием ингибиторов P-гликопротеина верапамила, хинидина и дронедарона. Таким образом, в этих двух группах больные получали от 15 до 60 мг эдоксабана. Третья группа получала варфарин с целевым МНО 2,5 (от 2,0 до 3,0). Среднее

время нахождения в границах терапевтического диапазона составило 68,4%, включая время подбора дозы варфарина.

Результаты исследования оказались следующими. Частота первичной конечной точки эффективности в группе варфарина составила 1,5% в год. В группе с высокой дозой эдоксабана она оказалась равной 1,18% в год, что было статистически достоверно реже (ОР 0,79; $P = 0,02$). В группе с низкой дозой эдоксабана частота наступления событий, составляющих первичную конечную точку, была равна 1,61% в год и не отличалась существенно от варфарина (ОР 1,07; $P = 0,44$). Таким образом, эдоксабан в высокой дозе оказался более эффективным, а в низкой дозе - не менее эффективным, чем варфарин. В то же время дополнительный анализ в популяции больных «intention-to-treat», т.е. среди всех больных, включенных в исследование, продемонстрировал равенство, но не преимущество в эффективности обеих доз эдоксабана в сравнении с варфарином.

Частота геморрагического инсульта составила в группе варфарина 0,47% в год, что было достоверно больше, чем в группе с высокой дозой эдоксабана (0,26% в год, ОР 0,54; $P < 0,001$) и, тем более, с низкой дозой эдоксабана (0,16% в год, ОР 0,33; $P < 0,001$). Что же касается ИИ, то его частота составила при приеме варфарина 1,25% в год, что не отличалось от приема высокой дозы эдоксабана (тоже 1,25% в год, ОР 1,00; $P = 0,97$), но было достоверно реже, чем при приеме низкой дозы эдоксабана (1,77% в год, ОР 1,41; $P < 0,001$).

Годовая частота больших кровотечений в группе варфарина составила 3,43% и была достоверно выше в сравнении как с высокой (2,75% в год, ОР 0,80; $P < 0,001$), так и с низкой (1,61% в год, ОР 0,47; $P < 0,001$) дозой эдоксабана. Частота опасных для жизни кровотечений, внутричерепных кровотечений и сочетания больших кровотечений с клинически значимыми небольшими на фоне приема варфарина составила соответственно 0,78%, 0,85% и 13,02% и была достоверно выше, чем при приеме и высокой дозы эдоксабана (соответственно 0,40%, 0,39% и 11,10%), и низкой (соответственно 0,25%, 0,26% и 7,97%, $P < 0,001$).

Годовая частота кровотечений из желудочно-кишечного тракта составила в группе с высокой дозой эдоксабана 1,51%, в группе варфарина 1,23%, в группе с низкой дозой эдоксабана 0,82%. Из наиболее важных результатов исследования можно еще отметить достоверное снижение числа кардиоваскулярных смертей (но не общей смертности) на фоне обеих доз эдоксабана в сравнении с варфарином. Не углубляясь в детали этого весьма интересного исследования, обратимся к выводам, сделанным авторами финальной публикации. Вот они: оба варианта однократного в сутки приема эдоксабана не уступали варфарину по эффективности в профилактике инсультов и системных ТЭ, существенно снижая при этом риск кровотечений и смерти по сердечно-сосудистым причинам. Нам остается, таким образом, только ждать, когда эдоксабан будет зарегистрирован в России. А ведь «на подходе» и новые препараты, например, бетриксабан, клинические испытания которого продолжаются в настоящее время.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

При лечении новыми ПА существует целый ряд клинических ситуаций, которые мы только упомянули или даже не коснулись их совсем. Это, например, оценка выраженности антикоагулянтного эффекта новых препаратов, их взаимодействие с другими лекарствами, переход с одного ПА на другой, передозировка, тактика при плановых и экстренных хирургических вмешательствах, а также кардиоверсии, развитие острого инсульта на фоне терапии новыми ПА, особенности лечения онкологических больных и т.д. Попробуем обсудить эти вопросы. Воспользуемся при этом недавно появившимся «Практическим руководством Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию новых ПА у пациентов с ФП неклапанной этиологии» (Н.Heidbuchel et al, 2013).

Позволю себе выбрать те практические рекомендации группы экспертов, которые считаю наиболее значимыми. Так, например, важными представляются соображения и вопросы, которые врач и пациент должны обсудить при назначении ПА. Вот они:

- при назначении ПА необходим анализ соотношения риск/польза: показано ли его назначение?
- при выборе ПА следует обратить внимание на препараты, которые пациент принимает дополнительно;
- необходимо обдумать совместное назначение таких препаратов, как ингибиторы протонной помпы для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений;
- очень полезна информационная карта со сведениями об антикоагулянтной терапии для ношения при себе;
- следует информировать пациента об опасности прекращения лечения.

Весьма важными являются рекомендации о кратности обращений пациентов, получающих ПА, к врачу общей практики или специалисту-кардиологу. Больной должен наносить визит доктору не реже, чем раз в три месяца. Рутинный анализ крови с оценкой содержания гемоглобина, функции печени и почек необходимо делать ежегодно. Раз в 6 месяцев целесообразно оценивать функцию почек при клиренсе креатинина 30-60 мл/мин, при лечении дабигатраном (если помните, как минимум 80% этого препарата элиминируется почками), а также у больных старше 75 лет или со слабым здоровьем. Раз в 3 месяца или чаще в соответствии с показаниями анализ крови необходимо делать при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин и при наличии состояний, влияющих на функцию почек и печени. Клиренс креатинина предпочтительно оценивать по формуле Кокрофта-Голта.

Оценка выраженности антикоагулянтного действия новых пероральных антикоагулянтов

Еще один важный аспект применения новых ПА - оценка выраженности их антикоагулянтного действия. Общеизвестно, что при использовании этих ПА не требуется рутинный мониторинг свертывания крови. Изменение параметров коагулограммы не требует ни изменений дозировки, ни интервала между приемами препарата. Однако в каких-либо urgentных

клинических ситуациях (при серьезных кровотечениях или, напротив, ТЭ, при необходимости экстренного хирургического вмешательства, острой почечной или печеночной недостаточности, при подозрении на межлекарственное взаимодействие или передозировку) может потребоваться оценка антикоагулянтного эффекта. Следует помнить, что максимальный эффект нового ПА в отношении параметра свертывания крови будет наблюдаться при его максимальной концентрации в плазме, т.е. примерно через 3 часа после приема любого из этих препаратов.

Оценить присутствие дабигатрана можно при помощи активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ). У пациентов, получающих длительную терапию дабигатраном в дозе 300 мг в сутки, медиана максимального значения АЧТВ приблизительно в 2 раза выше соответствующего показателя в контрольной группе, а через 12 часов после приема последней дозы - в 1,5 раза выше. Таким образом, если значение АЧТВ при минимальном уровне препарата, т.е. через 12-24 часа после его приема, по-прежнему в 2 раза выше нормы, это может сопровождаться повышением риска кровотечений, и у таких пациентов, особенно при наличии других ФР кровотечения, необходима особая осторожность. Более точно оценить состояние коагуляции можно с помощью экаринового времени свертывания и тромбинового времени на разведенной плазме, но эти анализы трудно назвать рутинными и легкодоступными. МНО и протромбиновое время мало зависят от концентрации дабигатрана и не подходят для анализа его антикоагулянтной активности.

Для оценки присутствия ривароксабана и, вероятно, других ингибиторов Ха фактора, бессмысленно оценивать АЧТВ, но можно использовать протромбиновое время. К сожалению, при использовании разных реагентов для его анализа наблюдается значительная вариабельность чувствительности. Кроме того, удлинение протромбинового времени зависит от концентрации разных ингибиторов Ха фактора по-разному. Использование МНО для оценки активности аписабана, ривароксабана и эдоксабана невозможно. В принципе, для анализа концентрации ингибиторов фактора Ха в плазме разработаны «хромогенные анализы» антитромбина Ха. Однако пока нет убедительных данных о взаимосвязи этого параметра коагулограммы или минимального и максимального уровня препарата с риском кровотечения или риском тромбоэмболических осложнений.

Межлекарственные взаимодействия

В отличие от варфарина, как уже было неоднократно сказано, новые ПА в гораздо меньшей степени взаимодействуют с другими лекарствами. Тем не менее, такие лекарственные взаимодействия возможны, и учитывать их необходимо. Основную роль в этих взаимодействиях играют Р-гликопротеины и цитохром Р450, точнее, его изоформа 3А4. Позволю себе напомнить, что Р-гликопротеин - это белок, осуществляющий транспорт через клеточную мембрану. Собственно говоря, это АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток

и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство любых чуждых веществ, в том числе и лекарственных. В кишечнике Р-гликопротеин транспортирует лекарства из клетки в просвет кишки, в печени - из гепатоцитов в желчь, в почках - из эпителия почечных канальцев в мочу. Участвует он и в транспорте новых ПА. В то же время многие лекарственные вещества, в том числе, например, антиаритмики амиодарон, верапамил, дронедазон, хинидин и некоторые другие препараты, являются в большей или меньшей степени ингибиторами Р-гликопротеина и, следовательно, могут оказывать влияние на концентрацию антикоагулянтов. Кроме того, медикаменты, которые могут использоваться в том числе и для лечения больных с ФП, могут повлиять на активность еще одного транспортного белка, субстратом которого являются антикоагулянты. Это белок резистентности рака молочной железы (BCRP - breast cancer resistance protein).

Цитохром Р450 - большая группа ферментов, отвечающая за метаболизм чужеродных органических соединений и лекарственных препаратов. Ферменты семейства цитохрома Р450 осуществляют окислительную биотрансформацию многих классов лекарственных веществ, в том числе - в той или иной степени - антикоагулянтов. Все изоформы цитохрома Р450 объединены в семейства: СYP1, СYP2, СYP3. Внутри семейств выделены подсемейства А, В, С, D, Е. В пределах подсемейств изоформы обозначены порядковым номером. Например, СYP3А4 - наименование 4-го по порядку цитохрома подсемейства «А», семейства «3». Всего существует около 250 различных видов цитохрома Р450, из них примерно 50 - в организме человека, но только шесть имеют отношение к метаболизму лекарств. Один из них, СYP3А4, участвует в метаболизме новых ПА. Поэтому его ингибиторы или, напротив, индукторы могут самым существенным образом повлиять на концентрацию этих препаратов в плазме.

Краткие сведения о лекарственных взаимодействиях представлены в большой таблице, предложенной авторами «Практического руководства Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию новых ПА у пациентов с ФП неклапанной этиологии» (табл. 9). Черный цвет в таблице означает противопоказание к назначению ПА; темно-серый - необходимость в снижении дозы; светло-серый - снижение дозы при наличии еще одного «светло-серого» фактора; белый - изменения дозы не требуется.

В полях с обозначениями «ДО» (данные отсутствуют) или «НЭ» (незначительный эффект) рекомендации основаны только на фармакокинетических соображениях. В соответствии с этими соображениями также рекомендовано снижение дозы эдоксабана на фоне лечения дронедазоном, кроме того не рекомендовано лечение аписабаном вместе с ингибиторами протеазы ВИЧ.

Итак: как видите, прием верапамила потребует уменьшения дозы дабигатрана и эдоксабана. Хинидин не может повлиять на выбор ПА, потому что, во-первых, исключен из рекомендаций по лечению ФП, а во-вторых, в настоящее время не зарегистрирован в Рос-

сии. Невозможен одновременный прием дронедарона и дабигатрана или ривароксабана, а доза эдоксабана должна быть уменьшена. Прием противогрибковых препаратов кетоконазола, итраконазола, вориконазола, позаконазола не совместим с лечением новыми ПА,

т.к. концентрация последних увеличится существенно и малопредсказуемо. Дабигатран не следует назначать при лечении иммуносупрессорами циклоспорином и такролимусом. Не представляется возможным одновременный прием новых ПА и ингибиторов протеазы

Таблица 9.

Возможные лекарственные взаимодействия: влияние на уровень антикоагулянтов в плазме

		Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
Аторвастатин	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина и ингибирования цитохрома P450 3A4	+18%	ДО	НВ	НВ
Дигоксин	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина	НВ	ДО	НВ	НВ
Верапамил	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина и слабый ингибитор цитохрома P450 3A4	+12-180%	ДО	+53%	НЭ
Дилтиазем	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина и слабый ингибитор цитохрома P450 3A4	НВ	+40%	ДО	НЭ
Хинидин	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина	+50%	ДО	+80%	+50%
Амиодарон	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина	+12-60%	ДО	НВ	НЭ
Дронедарон	Ингибитор Р-гликопротеина и цитохрома P450 3A4	+70-100%	ДО	+85%	ДО
Кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина и BCRP, ингибитор цитохрома P450 3A4	+140-150%	100%	ДО	До 160%
Флуконазол	Умеренный ингибитор цитохрома P450 3A4	ДО	ДО	ДО	+42%
Циклоспорин, такролимус	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина	ДО	ДО	ДО	+50%
Кларитромицин, эритромицин	Конкурентный субстрат Р-гликопротеина и ингибитор цитохрома P450 3A4	+15-20%	ДО	ДО	+30-54%
Ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир)	Конкурентный субстрат Р-гликопр. и BCRP или их индуктор; ингибитор цитохрома P450 3A4	ДО	СУ	ДО	До +153%
Рифампицин, зверобой, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал	Индуктор Р-гликопротеина, BCRP и цитохрома P450 3A4	-66%	-54%	-35%	До -50%
Блокаторы H2-рецепторов, ингибиторы протонной помпы, гидроксид алюминия и магния	Желудочно-кишечная абсорбция	-12-30%	ДО	НВ	НВ

где, НВ - не влияет, ДО - данные отсутствуют, НЭ - незначительный эффект, СУ - сильное увеличение

вируса иммунодефицита человека, таких, как ритонавир, лопинавир, атазанавир и других. Наконец, не следует назначать дабигатран и апиксабан одновременно с такими психофармакологическими средствами, как карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал, а также при лечении туберкулеза антибиотиком рифампицином. Несовместимы с ПА и препараты зверобоя.

Переход с одного антитромботического препарата на другой

С появлением нескольких новых препаратов для профилактики ТЭ у нас появился выбор. До сих пор мы в основном обсуждали те клинические ситуации, когда антикоагулянтная терапия назначается впервые. Очевидно, что в сравнении с варфарином новые ПА имеют целый ряд существенных преимуществ и только один недостаток: более высокую стоимость. Недаром в 2013 г. ривароксабан, например, обогнал в США варфарин среди впервые назначаемых ПА. Не считаю, что следствием очевидных преимуществ новых препаратов является обязательное их назначение вместо варфарина, особенно если речь идет о хорошем контроле МНО и о пожилых малоимущих людях. Но в то же время нельзя не согласиться: свобода от такого контроля - это улучшение качества жизни (не только, кстати, пациента, но и врача, который его наблюдает!). Да и не всегда хорошо контролируется МНО, на что есть и объективные, и субъективные причины. Поэтому необходимость замены антагонистов витамина К на новые ПА, конечно, будет часто возникать в практике каждого доктора. Вот алгоритм такой замены.

Прием нового ПА можно начинать после достижения уровня МНО меньше 2,0. Если значение МНО составляет 2,0-2,5, прием нового препарата можно начать со следующего дня. При значениях МНО больше 2,5, для оценки времени, когда значение показателя с высокой вероятностью снизится до заданного порогового значения, необходимо учитывать период полувыведения антагониста витамина К: для варфарина он составляет 36-42 часа. На этой точке и следует запланировать новый анализ МНО.

Возможны клинические ситуации, когда, напротив, необходимо будет назначить варфарин вместо новых ПА. Эти ситуации нетрудно себе представить. Можно даже не рассматривать такие экзотические из них, как необходимость для ВИЧ-инфицированного с ФП в приеме ингибиторов протеазы ВИЧ или обязательное лечение больного туберкулезом легких рифампицином. Ведь мы пока еще не имеем формального права в соответствии с рекомендациями направлять больного на интервенционное лечение ФП ни на одном ПА, кроме варфарина. Точно так же с формальной точки зрения кардиоверсия при продолжительности ФП более 48 часов возможна только на фоне приема варфарина и дабигатрана.

Учитывая достаточно медленное развитие действия варфарина, для достижения терапевтического диапазона МНО может потребоваться около 5 дней, причем у разных пациентов этот показатель может существенно отличаться. Следовательно, необходимо принимать вместе новый ПА и варфарин до достиже-

ния адекватного диапазона МНО, после чего оставить только варфарин.

При этом следует помнить, что новые препараты могут оказать дополнительное влияние на значение МНО. В особенности это касается ингибиторов Ха фактора. Поэтому МНО следует измерять непосредственно перед приемом следующей дозы нового ПА в период комбинированной терапии. Кроме того, необходим повторный анализ через 24 часа после заключительной дозы нового ПА, т.е. на фоне терапии только варфарином, а также особенно тщательный мониторинг значений МНО в течение первого месяца до достижения стабильных результатов.

При замене одного нового ПА на другой можно просто начинать прием второго препарата в предполагаемое время приема следующей дозы первого. Исключение могут составить ситуации, когда можно ожидать повышенной концентрации в плазме исходного препарата, что возможно, например, при нарушении функции почек. Точно таким же образом можно начинать прием новых ПА взамен антиагрегантов аспирина и клопидогрела.

Никаких затруднений не может вызвать переход с парентерального антикоагулянта на новый ПА. Если это нефракционированный гепарин для внутривенного введения, то терапию новым ПА можно начинать сразу после его отмены, соблюдая, естественно, предосторожности при хронической болезни почек. Если это низкомолекулярный гепарин, то пероральный препарат назначают, начиная с предполагаемого времени введения следующей дозы низкомолекулярного гепарина. Применение парентеральных антикоагулянтов (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин) можно начинать с предполагаемого времени приема следующей дозы нового ПА.

Ошибки дозирования, передозировка

Весьма важными представляются соображения по действиям, которые необходимо предпринять при тех или иных ошибках в дозировании препаратов. Так, если пациент пропустил очередной прием препарата, он ни в коем случае не должен в следующий раз принимать двойную дозу. У пациентов, получающих новые ПА с режимом приема 2 раза в сутки, пропущенную дозу все равно следует принять до истечения интервала, составляющего 6 часов после запланированного приема препарата. Если это невозможно, дозу следует пропустить и принять следующую запланированную. Если препарат принимается 1 раз в сутки, необходимо все равно принять пропущенную дозу, если от запланированного времени приема препарата прошло менее 12 часов. При невозможности такого приема, следует просто принять следующую запланированную дозу.

В случае ошибочного приема двойной дозы препарата, при применении ПА 2 раза в сутки пациент может воздержаться от приема следующей запланированной дозы и возобновить обычный прием со следующих 24 часов. Если ПА принимается 1 раз в сутки, можно продолжить обычный прием препарата и следующую суточную дозу не пропускать.

Иногда больной не уверен, принимал он препарат или нет. В этом случае дальнейшие действия тоже

зависят от кратности приема. Если режим приема ПА дважды в сутки, то другую таблетку принимать не надо, а если однократно в сутки - то, напротив, ее следует принять. Естественно, в обоих случаях далее следует продолжать лечение в запланированном режиме.

Связанная с ошибками дозирования новых ПА проблема, но гораздо более важная - их передозировка, при которой, естественно, повышается риск кровотечения. Это может случиться как при приеме слишком высокой дозы препарата, так и при интеркуррентных явлениях (почечной недостаточности, межлекарственном взаимодействии и т.д.), способных повысить концентрацию ПА в плазме выше терапевтического диапазона. С точки зрения лечебной тактики важно дифференцировать передозировку с геморрагическими осложнениями и без них.

В случае недавней острой передозировки любых новых ПА может рассматриваться применение активированного угля для снижения их абсорбции. Стандартная доза для взрослых пациентов составляет 30-50 г. В определении степени передозировки и возможного риска кровотечений могут отчасти помочь параметры коагулограммы, это мы уже обсуждали. В настоящее время специфичные антидоты для новых ПА отсутствуют, но, можно полагать, появятся в ближайшее время. С учетом достаточно короткого периода полужизни новых препаратов в большинстве случаев можно порекомендовать «выжидательную тактику».

При кровотечениях, не представляющих угрозы для жизни, основным антидотом для новых ПА является, как это довольно остроумно замечено группой экспертов, время, т.к. выводятся эти препараты достаточно быстро. Восстановление гемостаза после прекращения терапии предположительно должно наступить в течение 12-24 часов после заключительной дозы. Наряду с такими очевидными мерами, как механическая компрессия и местный гемостаз, оценивается, естественно, необходимость восполнения объема крови и нормального количества тромбоцитов. Может быть рассмотрена целесообразность использования таких дополнительных средств, как транексамовая кислота, ингибирующая действие активатора плазмина и плазминогена, а также введение свежезамороженной плазмы, но только для увеличения ее объема, а не для нейтрализации антикоагулянтного эффекта.

В особых случаях (при коагулопатии или тромбопатии) может быть решен вопрос о применении десмопрессина, синтетического аналога вазопрессина. У пациентов, принимающих дабигатран, особенно важно помнить о том, что время элиминации препарата в значительной степени зависит от функции почек. Поэтому у них должен быть обеспечен адекватный диурез. Дабигатран может выводиться при помощи диализа, но объем клинических данных по его применению пока невелик. Нельзя не учесть и риск кровотечения в месте прокола диализной иглой. Этот метод элиминации не будет эффективен у пациентов, получающих любые ингибиторы Ха фактора вследствие высокой степени связывания препаратов этой группы с белками плазмы.

При кровотечениях, угрожающих жизни, может быть рассмотрено применение средств, не имеющих к настоящему времени адекватного клинического обоснования. К ним относятся концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса и рекомбинантный активированный фактор VII.

Новые пероральные антикоагулянты и хирургические вмешательства

Особым аспектом применения новых ПА является тактика ведения больных, у которых планируется хирургическое вмешательство. Обычно при тех или иных процедурах, сопровождающихся риском кровотечения, необходима временная приостановка приема препаратов. Для решения вопроса о времени отмены и возобновления терапии необходимо учитывать и особенности пациента (функция почек, возраст, геморрагические осложнения в анамнезе, сопутствующая терапия), и особенности хирургического вмешательства. Если оно небольшое по объему, не несет клинически значимого риска кровотечения или возможен адекватный местный гемостаз, например, при некоторых стоматологических манипуляциях или вмешательствах по поводу катаракты или глаукомы, процедуру можно провести при минимальной концентрации нового ПА, т.е. через 12 или 24 часа после приема последней дозы в зависимости от двукратного или однократного в сутки режима терапии. При максимальной концентрации препарата проведение процедур не допускается. Возможно, более целесообразно запланировать вмешательство через 18-24 часа после приема последней дозы, и возобновить прием препарата 6 часов спустя, т.е., с пропуском одной дозы при двукратном в сутки режиме приема. Естественно, пациент может покинуть клинику только после полной остановки кровотечения.

В случае проведения стоматологических процедур пациенту следует аккуратно полоскать рот десятью миллилитрами пятипроцентной транексамовой кислоты четыре раза в день в течение 5 дней. При проведении процедур с незначительным риском кровотечения (эндоскопия с биопсией, биопсия простаты или мочевого пузыря, электрофизиологическое исследование или радиочастотная катетерная абляция наджелудочковой тахикардии, ангиография, имплантация кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора) рекомендуется отменить новые ПА за 24 часа до выполнения плановой процедуры у пациентов с нормальной функцией почек. В случае процедур с риском большого кровотечения (сложная левосторонняя абляция, изоляция легочных вен, абляция желудочковой тахикардии, спинальная или эпидуральная анестезия, диагностическая люмбальная пункция, торакальные и абдоминальные операции, большие ортопедические операции, биопсия печени и почки, трансуретральная резекция простаты) последнюю дозу нового ПА рекомендуется принять за 48 часов до вмешательства.

У получающих апиксабан и ривароксабан пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин в случае проведения операций и с низким, и с высоким риском кровотечения, рекомендуется рассмотреть возмож-

ность приостановки терапии раньше, чем за 24 часа, т.е. за 36 и более часов и 48 и более часов соответственно. Для дабигатрана предложены более детальные градации времени приостановки терапии до вмешательства в зависимости от функции почек, как для процедур с низким, так и высоким риском кровотечения. Так, при клиренсе креатинина от 50 до 80 мл/мин, препарат отменяется при низком риске за 36, а при высоком - за 72 часа. При клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин, это время составляет соответственно 48 и 96 часов при низком и высоком риске. Такие процедуры, как спинальная анестезия, эпидуральная анестезия и люмбальная пункция могут требовать полной сохранности гемостатической функции, при этом они попадают в категорию «высокого риска кровотечения». Поэтому применять новые ПА у пациентов, получающих нейроаксиальную анестезию, не рекомендуется.

Не менее важной темой для обсуждения является возобновление антикоагулянтной терапии после хирургических вмешательств. При выполнении процедур с немедленным и полным гемостазом прием нового ПА можно возобновить через 6-8 часов после операции. То же касается атравматичной спинальной и эпидуральной анестезии или «чистой», т.е. без попадания в кровеносный сосуд, люмбальной пункции.

При многих хирургических вмешательствах возобновление антикоагулянтной терапии в полной дозе в течение первых 48-72 часов после процедуры может нести риск кровотечения, превышающий риск тромбоемболических осложнений. Врачам необходимо учитывать отсутствие специфичного антидота в случае возникшего кровотечения, а также возможной необходимости повторного вмешательства. Если процедура связана с иммобилизацией, для профилактики тромбозов разумным считается сначала применение низкомолекулярных гепаринов в сниженной или промежуточной дозе через 6-8 часов после хирургического вмешательства в случае достижения гемостаза, в то время как применение новых ПА откладывают на 48-72 часа после процедуры.

При необходимости экстренного хирургического вмешательства новый ПА следует отменить. При возможности операция должна быть отложена на 12 часов, а лучше на 24 часа после приема заключительной дозы препарата. При опасениях относительно своевременного снижения антикоагулянтного эффекта, например, при почечной недостаточности, возможен анализ типичных параметров коагулограммы (АЧТВ для прямых ингибиторов тромбина, протромбиновое время для ингибиторов Ха фактора). Если хирургическое вмешательство отсрочить невозможно, риск кровотечения должен быть соотнесен с необходимостью экстренной процедуры.

Особого внимания заслуживает применение новых ПА при катетерной аблации ФП. Мы касались этой темы, обсуждая эффективность и безопасность таких препаратов, как дабигатран и ривароксабан. В настоящее время можно говорить о возможности их использования как альтернативы варфарину при интервенционном лечении ФП со сдержанным оптимизмом. Однако накопленных знаний о преимуществе или хотя

бы равной эффективности и безопасности прямых ингибиторов тромбина и Ха фактора в сравнении с антагонистами витамина К пока недостаточно. Поэтому их применение при катетерной аблации ФП пока лежит за рамками официальных рекомендаций.

Рассматривая каждый из новых ПА, мы обсуждали также их эффективность и безопасность в сравнении с варфарином при проведении электрической или фармакологической кардиоверсии по данным субанализа исследований «RE-LY», «ROCKET-AF» и «ARISTOTLE». Как известно, при длительности ФП более 48 часов терапию ПА следует проводить в течение по крайней мере 3 недель до кардиоверсии, либо с целью исключения тромбов в ЛП необходимо выполнить чреспищеводную эхокардиографию. После кардиоверсии обязательным является продолжение пероральной антикоагулянтной терапии в течение еще 4 недель. По мнению авторов «Практического руководства Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию новых ПА у пациентов с ФП неклапанной этиологии», в тех случаях, когда можно достоверно подтвердить соблюдение режима терапии новым ПА, кардиоверсию можно считать достаточно безопасной. Однако при наличии каких-либо сомнений относительно соблюдения режима терапии следует провести чреспищеводную эхокардиографию. Тем не менее, авторы настоятельно рекомендуют создание надлежащих проспективных регистров или даже рандомизированных исследований, которые помогут окончательно сформулировать рекомендации по этому поводу.

Новые пероральные антикоагулянты и нарушения мозгового кровообращения

К сожалению, не разработаны до настоящего времени четкие рекомендации относительно тех пациентов, получающих новые ПА, которые переносят нарушение мозгового кровообращения. По аналогии с получающими варфарин больными у пациентов с геморрагическим инсультом необходимо как можно скорее скорректировать свертываемость крови. Поскольку в настоящее время отсутствуют специфичные антидоты для новых ПА, основная стратегия терапии сводится к отмене препарата и обеспечению поддерживающего лечения. Эффективность использования специфичных стимуляторов свертывания, например, концентрата протромбинового комплекса, концентрата активированного протромбинового комплекса и активированного фактора VII при тяжелых кровотечениях, как уже было сказано, еще ждет своей оценки в клинических исследованиях. В аналогичной ситуации с варфарином антидотом является витамин К, но он действует слишком медленно для того, чтобы повлиять на распространение внутримозгового кровоизлияния. Таким образом, вместо этого рекомендуется применять концентрат протромбинового комплекса или свежемороженную плазму. В исследовании «RE-LY» у пациентов с геморрагическим инсультом на фоне терапии дабигатраном и варфарином прогноз был одинаково неблагоприятным, несмотря на введение витамина К в группе варфарина. Таким образом, в ситуациях, когда признаки продолжающегося кровотечения отсутствуют, следует, учитывая короткий период полувыведения

новых ПА, использовать выжидательную тактику. Если есть основания полагать, что внутрисердечное кровотечение продолжается, придется использовать те перечисленные выше шаги, эффективность которых пока не подтверждена клиническими исследованиями.

У больных с ИИ, получающих ПА, не рекомендуется тромболитическая терапия. Поскольку период полувыведения новых ПА из плазмы варьирует от 8 до 17 часов, ее не следует проводить в течение 48 часов после приема заключительной дозы препарата, что соответствует приблизительно четырем периодам полувыведения из плазмы. Эта рекомендация носит условный характер, ее состоятельность не проверялась. При наличии каких-либо сомнений относительно времени последнего приема нового ПА, на наличие его действия укажет, как мы не раз говорили, увеличение продолжительности АЧТВ для дабигатрана или протромбинового времени для ингибиторов Ха фактора. При этом проведение тромболитической, естественно, не допускается. Если новые ПА применялись в течение последних 48 часов и при этом отсутствуют адекватные тесты свертывания или зафиксированы отклонения их результатов от нормы, в качестве альтернативного варианта терапии может рассматриваться механическая реканализация окклюзированных сосудов.

Разработанных официальных рекомендаций по ведению пациентов после острой фазы инсульта также не существует. Поэтому мы вынуждены ориентироваться на те положения, которые были сформулированы для больных, получающих витамин К. При сохраняющемся высоком риске ТЭ и низком риске повторного геморрагического инсульта лечение новыми ПА можно возобновить через 10-14 дней после внутримозгового кровоизлияния. У пациентов с низким кардиоэмболическим риском и высоким риском кровотечений следует повторно рассмотреть необходимость применения ПА. Однако на практике, взглянув на шкалы риска ТЭ и кровотечений, мы легко убедимся в том, что многие факторы риска (возраст, гипертония, инсульт в анамнезе) присутствуют и там, и там. Не будем забывать и о том, что в соответствии с инструкцией по применению ПА, и антагонистов витамина К, и новых препаратов, спонтанное внутримозговое кровоизлияние в анамнезе является противопоказанием к антикоагулянтной терапии.

Точно так же непросто принять тактическое решение и при внемозговых внутрисердечных кровоизлияниях, например, субдуральных или эпидуральных гематомах, как спонтанных, так и травматических. В качестве альтернативного лечения для таких больных может быть рассмотрена нефармакологическая профилактика: катетерная абляция ФП или окклюзия ушка ЛП.

После ИИ время продолжения терапии новыми ПА должно зависеть от размера инфаркта. Если объем поражения с высокой вероятностью не увеличит риска вторичных внутримозговых кровотечений, следует продолжать приём новых ПА по аналогии с антагонистами витамина К. Результаты клинических исследований, касающихся возобновления антикоагулянтной терапии, в настоящее время отсутствуют. Существует

точка зрения, в соответствии с которой следует применять правило 1-3-6-12 дней. Согласно этому правилу, возобновление антикоагулянтной терапии у больных с ТИА проводится через 1 день, а на самом деле - как можно быстрее. При небольшом, не приводящем к тяжёлым последствиям инсульте, терапия возобновляется через 3 дня, при умеренно выраженном - через 6, а при больших инсультах с вовлечением значительной части артериального бассейна терапию следует возобновлять не ранее чем через 2 или даже 3 недели. В тех случаях, когда ИИ развился в условиях адекватной антикоагуляции, следует исключить его возможные альтернативные причины. Если у больного с ФП выявляется значимый стеноз сонных артерий, то для предотвращения необходимости трёхкомпонентной терапии, связанной со значительным риском увеличения кровотечений, следует рекомендовать проведение каротидной эндартерэктомии, а не стентирования.

Новые пероральные антикоагулянты и острый коронарный синдром

Хорошо известно, что одной из наиболее распространенных причин ФП является ИБС. Самые большие трудности при лечении таких пациентов возникают тогда, когда появляется необходимость сочетания терапии ПА и антиагрегантами, т.е. при ОКС. С одной стороны, в этой популяции больных наблюдается значимое увеличение смертности. С другой - до настоящего времени не существует четких рекомендаций относительно такой комбинированной терапии. Накопленные к настоящему времени знания касаются в основном использования антагонистов витамина К и антиагрегантов аспирина и клопидогрела. Данных по применению новых ПА пока совершенно недостаточно. Кроме того, на рынке появились такие новые антиагреганты, как прасугрел и тикагрелор, что в еще большей степени затрудняет выбор оптимальной терапии.

Прежде чем обсуждать тактику лечения больных с ОКС и ФП, попробуем настолько, насколько это возможно, упорядочить имеющиеся сведения об АТТ в этой клинической ситуации.

Начать, видимо, следует с того, что если у пациентов с ОКС дополнительно имеется ФП, то им в силу указанных выше причин трудно рекомендовать лечение, в полной мере основанное на принципах доказательной медицины в силу того, что доказательств эффективности и безопасности целого ряда новых препаратов пока недостаточно. Поэтому, в частности, нет не только единого стандарта, но, напротив, наблюдаются самые широкие различия в выборе компонентов АТТ.

Для снижения риска кровотечений у пациентов с ОКС используют:

- низкие дозы аспирина (75-100 мг), в особенности при применении в сочетании с блокаторами рецепторов P2Y₁₂, т.е. клопидогрелом и аналогичными препаратами;
- металлические стенты без покрытия, минимизирующие продолжительность трехкомпонентной терапии;
- радиальный доступ для инвазивных процедур, что позволяет уменьшить риск кровотечения в месте создания доступа.

Варфарин в сочетании с аспирином уменьшает риск рецидива ишемии миокарда после ОКС в сравнении с терапией только аспирином. У пациентов с низким или промежуточным риском осложнений положительный эффект комбинированной терапии варфарином и аспирином, по-видимому, превышает риск кровотечения. Имеются данные о том, что и монотерапия варфарином снижает риск рецидива ишемии при меньшем риске кровотечений в сравнении с комбинацией с аспирином. Однако при неадекватном контроле МНО протекторного эффекта отмечено не было.

Использование трехкомпонентной терапии варфарином, аспирином и клопидогрелом сопровождается высоким риском больших кровотечений. По данным ряда исследований, она удваивает риск геморрагических осложнений в сравнении с применением одного антиагрегантного препарата, в частности, клопидогрела, в сочетании с антагонистом витамина К. Однако и терапия варфарином в сочетании с одним антиагрегантным препаратом значительно увеличивает риск геморрагических осложнений в сравнении с двойной антиагрегантной терапией или антагонистами витамина К в виде монотерапии. Это повышение риска является особенно выраженным в течение первых 3-х месяцев после ОКС и сохраняется на протяжении года. Именно поэтому продолжительность трехкомпонентной терапии должна быть сведена к минимуму. Возможно, у многих больных будет достаточно длительной терапии одним антиагрегантом и антагонистом витамина К. Какой именно антиагрегантный препарат предпочтительнее использовать, в настоящее время неясно.

Трехкомпонентная терапия с использованием двойной антиагрегантной терапии и новых ПА увеличивает риск больших кровотечений после ОКС по крайней мере в два раза, т.е. так же, как и с варфарином. По данным субисследования «RE-LY», сочетание дабигатрана с однокомпонентной и двойной антиагрегантной терапией увеличивало риск кровотечения соответственно на 60% и 130%. В то же время, в связи с отсутствием каких-либо сравнительных исследований, нельзя сказать определенно, какая однокомпонентная или двойная антиагрегантная терапия является более безопасной у больных после ОКС: в сочетании с антагонистами витамина К или в сочетании с новым ПА. Мы можем только предположить, что преимущества современных препаратов над антагонистами витамина К сохраняются и при использовании двух- или трехкомпонентной терапии.

Недавно проведенные исследования ряда новых антиагрегантных препаратов продемонстрировали их благоприятный эффект при ОКС или ФП. Но клинических исследований по оценке комбинации этих новых антиагрегантов в сочетании с антагонистами витамина К или новыми ПА, а также исследований по оценке этих препаратов у больных с ОКС и ФП, пока не было.

На фоне применения дабигатрана, как известно, выявляется достоверно более высокая частота ИМ, хотя их абсолютное увеличение было очень небольшим. В то же время в мета-анализе было продемонстрировано суммарное клиническое превосходство дабигатрана

в сравнении с варфарином, примерно одинаковое как у пациентов с ИБС и ИМ, так и без них. Увеличение количества ИМ при использовании ингибиторов Ха фактора не выявлялось. Применение апиксабана в сочетании с двойной антиагрегантной терапией при ФП у пациентов после ОКС значительно повышало риск больших и летальных кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния. При этом число ишемических явлений, включая ИИ, не уменьшалось. Ривароксабан в сочетании с двойной терапией антиагрегантами, в отличие от апиксабана, достоверно улучшал исходы в отношении ишемических осложнений после ОКС, однако, так же как и апиксабан, увеличивал риск больших и внутричерепных кровотечений.

Коронароангиопластика, видимо, является безопасным вмешательством у получающих антагонисты витамина К пациентов без необходимости введения гепарина до и после процедуры. Однако неизвестно, является ли это верным и для новых ПА, поскольку во всех клинических исследованиях предполагалась приостановка приема этих препаратов при выполнении чрескожного коронарного вмешательства.

Конечно, этих полученных в клинических исследованиях данных совершенно недостаточно для того, чтобы уверенно говорить о тактике лечения больных, получающих новые ПА, при ИБС в целом и ОКС в частности. Однако группе экспертов удалось, как представляется, весьма удачно сформулировать основные принципы такого лечения, не совпадающие с правилами оказания помощи пациентам, получающим варфарин. В отличие от антагонистов витамина К новые ПА характеризуются относительно коротким периодом полувыведения. Поэтому при курации больных с ОКС важно знать время приема последней дозы этих препаратов. Например, во время чрескожных вмешательств терапию варфарином рекомендуется продолжать, а новые ПА, напротив, желательно временно отменить.

Это позволяет безопасно начать прием новых ингибиторов P2Y₁₂, например, тикагрелора и прасугрела, для которых зафиксировано превосходство в сравнении с клопидогрелом при ОКС. Ведь нам пока неизвестен риск кровотечения при их совместном применении с новыми ПА. Все пациенты с ОКС без противопоказаний должны при поступлении в стационар получать аспирин и блокатор P2Y₁₂. Поскольку для достижения максимального антиагрегантного эффекта клопидогрела у нестабильных пациентов необходимо достаточно продолжительное время, его рутинный прием без аспирина у больных с запланированным интервенционным вмешательством не рекомендуется. У ослабленных больных с высоким риском кровотечения до выполнения такого вмешательства, если оно показано, монотерапия аспирином может быть более безопасной.

При ИМ с подъемом сегмента ST предпочтение перед тромболизисом следует отдавать чрескожному коронарному вмешательству, которое целесообразно выполнять через радиальный доступ. Рекомендуется использовать дополнительные парентеральные антикоагулянты независимо от времени приема последней дозы нового ПА. Учитывая короткое действие и меньший риск кровотечения, более предпочтительным

вариантом по сравнению с нефракционированным гепарином или эноксапарином может быть введение во время процедуры бивалирудина с отменой сразу после вмешательства.

При ИМ без подъема сегмента ST после отмены нового ПА и исчезновения его эффекта предпочтительно начать терапию фондапаринуксом, но возможно назначение нефракционированного гепарина или эноксапарина. Применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, таких как абциксимаб, тирофибан или эптифибатид, следует избегать, так же, впрочем, как и при ИМ с подъемом сегмента ST.

При чрескожном коронарном вмешательстве по поводу ОКС без подъема сегмента ST, как уже было сказано, с целью уменьшения риска кровотечения предпочтительно использование радиального доступа. По возможности рекомендуется использовать металлические стенты, а не стенты с лекарственным покрытием: для сокращения времени двойной или тройной терапии. Разумным вариантом для уменьшения необходимости двух- или трехкомпонентной терапии может быть также только баллонная ангиопластика без стентирования или аортокоронарное шунтирование. Если экстренного выполнения коронароангиографии не требуется, новый ПА следует отменить перед переводом пациента в лабораторию катетеризации. К моменту выполнения процедуры эффект антикоагулянта должен исчезнуть. В более неотложных ситуациях может потребоваться оценка эффекта новых ПА для определения тактики АГТ в перипроцедурный период. Однако, учитывая неопределенность в интерпретации рутинных параметров коагулограммы на фоне приема новых ПА, а также зависимость результатов анализа от времени приема последней дозы, да и функции почек пациента, в настоящее время такой подход рекомендовать трудно.

После стабилизации течения заболевания, т.е. при отсутствии рецидивирующей ишемии или необходимости дальнейшего интервенционного лечения, пероральная антикоагулянтная терапия может быть возобновлена. Естественно, этому предшествует безопасная отмена парентеральных антикоагулянтов. Целесообразным считается возобновление приема того же нового ПА, который больной принимал прежде. В настоящее время имеется недостаточно данных для того чтобы порекомендовать переход на какой-либо конкретный новый ПА в сравнении с другими препаратами этой группы после недавнего ОКС. Поскольку у пациента требуется применение по крайней мере одного антиагрегантного препарата, более безопасным является прием нового ПА в сниженной дозе.

С момента выписки пациента после ОКС из стационара и на протяжении продолжительного времени после этого, до 1 года, он должен получать однокомпонентную или двойную антиагрегантную терапию в сочетании с ПА, что значительно увеличивает риск кровотечений. Поскольку идеальной комбинации, подходящей каждому больному, не существует, тип и уровень антикоагулянтной терапии, а также выбор однокомпонентной или двойной антиагрегантной терапии и ее продолжительность необходимо подбирать инди-

видуально с учетом атеротромботического и кардиоэмболического рисков, а также риска кровотечений. Для этого рекомендуется формальная оценка этих рисков с использованием апробированных шкал, таких, как GRACE, CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED.

Боюсь, что шкала GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events (табл. 10), используется при лечении ФП не настолько часто, как шкалы риска ТЭ и кровотечений. Поэтому позволю себе напомнить, что она была предложена для стратификации риска у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и позволяет оценить в баллах риск смерти и ИМ на госпитальном этапе и в течение последующего полугодия. Стратификация риска по этой шкале основана на таких характеристиках, как возраст, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, степень сердечной недостаточности по классификации Killip, наличие остановки сердца на момент поступления пациента в стационар, оценке изменений ЭКГ, а также биохимических маркеров: кардиоспецифических ферментов и уровня креатинина сыворотки.

Риск госпитальной смертности, оцениваемый по шкале GRACE, принято интерпретировать как низкий при количестве баллов менее 109 (вероятность госпитальной смерти менее 1%), средний при количестве баллов от 109 до 140 (вероятность смерти 1-3%) и высокий при количестве баллов более 140 (вероятность смерти более 3%). Риск смерти после выписки считается низким при количестве баллов от 1 до 88 (вероятность смерти после выписки до 6 месяцев менее 3%), средним при количестве баллов от 89 до 118 (3-8%) и высоким при количестве баллов 119-263 (более 8%). Эта оценка еще пригодится нам при обсуждении лечения больных с ФП после ОКС.

Мы уже хорошо знаем, что двойная терапия антиагрегантами в дополнение к антагонисту витамина К самым существенным образом увеличивает риск кровотечений в сравнении с однокомпонентной антиагрегантной терапией, причем без уменьшения риска ишемии. По-видимому, комбинация клопидогрела с варфарином является наиболее подходящей для раннего периода после чрескожного коронарного вмешательства у больных с ФП. Период добавочной антиагрегантной терапии должен быть максимально коротким, за исключением случаев крайне высокого остаточного ишемического риска, т.е., один месяц для металлического стента без покрытия или 3, возможно - 6 месяцев для стентов с лекарственным покрытием после чрескожного коронарного вмешательства. После этого у больных с низким или промежуточным атеротромботическим риском и умеренным или высоким риском кровотечений следует рассмотреть возможность монотерапии варфарином или новым ПА.

Если антиагрегантная терапия считается необходимой на протяжении одного года после острого коронарного события, более безопасным вариантом может быть меньшая доза нового ПА, в особенности у больных с количеством баллов по шкале HAS-BLED три и более. В такой ситуации предпочтительным вариантом может быть даже варфарин с целевым значением МНО

Таблица 10.

Индекс риска ишемических исходов GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)

1,5-2. Это особенно касается очень пожилых больных и пациентов с нарушением функции почек. У больных, которым требуется терапия тикагрелором или прасугрелом, при добавлении ПА необходимо соблюдать еще большую осторожность. До появления дополнительных сведений разумно, видимо, в таких случаях отказаться от применения новых ПА.

Нетрудно представить себе клиническую ситуацию, когда в течение года после ОКС у пациента, получающего, естественно, двойную антиагрегантную терапию, появляется та или иная форма ФП. В этом случае возникает вопрос о присоединении терапии варфарином или новыми ПА. У больных с низким атеротромботическим риском применение варфарина в качестве монотерапии следует рассмотреть после 1-3 месяцев (или 6 месяцев в случае установки стента с лекарственным покрытием), в особенности при высоком риске кровотечений (3 балла и более по шкале HAS-BLED). Защитный эффект новых ПА в отношении атеротромботических осложнений при их применении в качестве монотерапии, т.е., без антиагрегантов, пока не доказан. Напротив, у больных с высоким риском по шкале GRACE, т.е. с количеством баллов более 118, в течение первых 6-12 месяцев после ОКС может потребоваться добавление клопидогрела. Безопасной и эффективной альтернативой у больных с невысоким риском ТЭ, т.е. 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc, может быть временное применение двойной антиагрегантной терапии без дополнительных ПА. Особенно это касается пациентов с высоким остаточным риском рецидивирующего ОКС, т.е., с наличием более 118 баллов по шкале GRACE.

При показаниях к применению новых ПА предпочтительным вариантом является назначение ингибитора Ха фактора (учитывая небольшое, хотя и значимое увеличение риска ИМ при применении дабигатрана). Тем не менее, напомним, суммарное клиническое превосходство дабигатрана над варфарином определялось как у пациентов с ИМ в анамнезе, так и без него. Данные о сравнительных исследованиях прямых ингибиторов тромбина и ингибиторов Ха фактора пока отсутствуют. Известно, что ривароксабан в низкой дозе (2,5 или 5 мг 2 раза в сутки) уменьшает частоту ишемических явлений у больных ОКС, получающих двойную антиагрегантную терапию, однако, во-первых, это сопровождается повышением частоты кровотечений, во-вторых, его защитный эффект в этой дозе в отношении ИИ, связанных с ФП, пока не доказан.

В тех случаях, когда ФП манифестирует у пациентов со стабильной ИБС, т.е. когда со времени ОКС прошло более 1 года, металлический стент без покрытия был установлен 1 месяц назад и более, а стент с лекарственным покрытием 6 месяцев назад и более, антикоагулянтная терапия назначается в полном соответствии с риском ТЭ по шкале CHA₂DS₂-VASc. Преимущества новых ПА в сравнении с варфарином сохраняются и у пациентов с ФП на фоне ИБС. Поскольку в настоящее время отсутствуют результаты непосредственного сравнения новых ПА в этой клинической ситуации, нет никаких очевидных аргументов в сторону выбора любого из них. Тем не менее, у получающих дабигатран пациентов с низким риском кровотечения и высоким

Клинические признаки		Баллы
Возраст (лет)	≤30	0
	30-39	8
	40-49	25
	50-59	41
	60-69	58
	70-79	75
	80-89	91
	≥90	100
ЧСС (уд/мин)	≤50	0
	50-69	3
	70-89	9
	90-109	15
	110-149	24
	150-199	38
	≥200	46
Систолическое АД (мм рт.ст.)	≤80	58
	80-99	53
	100-119	43
	120-139	34
	140-159	24
	160-199	10
	≥200	0
Креатинин (мкмоль/л)	0-35,3	1
	35-70	4
	71-105	7
	106-140	10
	141-176	13
	177-353	21
	≥354	28
Класс СН (по Killip)	I	0
	II	20
	III	39
	IV	59
Остановка сердца (на момент поступления)	Да	39
Изменение ST	Да	28
Диагностически значимый рост кардиоспецифических ферментов	Да	14

атеротромботическим риском может быть принято решение о добавлении низких доз аспирина, хотя риск кровотечения при этом увеличится примерно на 60%.

Новые пероральные антикоагулянты при онкологических заболеваниях

Особой и весьма сложной является клиническая ситуация, когда ПА по поводу ФП получают онкологические больные. Пациенты со злокачественными новообразованиями имеют повышенный риск ТЭ,

поскольку опухоли могут секретировать протромботические факторы или индуцировать воспалительный ответ. Дополнительный риск кровотечений возникает при лечении опухолей в ходе операций, облучения или химиотерапии. При многих злокачественных новообразованиях имеется повышенный риск кровотечения из слизистых. Химиотерапия ведет к лейкопении, снижению числа тромбоцитов и эритроцитов, и поэтому делает кровотечение более опасным. Поэтому в планировании АТТ по поводу ФП у онкологических больных должны содружественно участвовать кардиологи и онкологи.

Если у пациента со злокачественным новообразованием принимается решение о необходимости начать антикоагулянтную терапию, приоритетными вариантами являются антагонисты витамина К или гепарины, а не новые ПА, что обусловлено клиническим опытом их применения и возможностью тщательного мониторинга и нейтрализации их действия. Но если антикоагулянтная терапия, в том числе и новыми ПА, на момент обнаружения опухоли уже проводится, ее целесообразно продолжить, т.к. само по себе наличие злокачественного новообразования у пациентов с ФП увеличивает риск инсульта. Эта же терапия поможет в предотвращении венозных тромбозов.

Продолжение приема новых ПА целесообразно и для многих пациентов со злокачественными новообразованиями, которые получают терапию с умерен-

ным миелосупрессивным эффектом. При этом доза ПА должна быть скорректирована с учётом возможных индуцируемых терапией изменений функции органов, в особенности это касается функций печени и почек. Совместным решением кардиолога и онколога антикоагулянтная терапия может быть приостановлена. Эти же специалисты должны предусмотреть конкретные варианты мониторинга, включая повторный общий клинический анализ крови с оценкой количества тромбоцитов, тщательное обследование с целью выявления симптомов кровотечения, регулярную оценку функции печени и почек.

Если возникает необходимость в хирургическом лечении, для онкологических больных следует руководствоваться теми же принципами, которые мы рассматривали при обсуждении лечебной тактики для пациентов с показаниями к плановому хирургическому вмешательству. При лечении онкологических больных, получающих ПА, следует обсудить вопрос о применении гастропротекторов. Пациентов необходимо проинструктировать о необходимости тщательного наблюдения за такими признаками кровотечений, как чёрный цвет стула, петехии и кровохарканье.

Думаю, на этом можно остановиться. Разговор об АТТ получился достаточно продолжительным и подробным, но представления о профилактике ТЭ меняются очень быстро. В ближайшие годы нам еще предстоит узнать много нового.

Новые возможности дистанционного обучения по кардиологии, аритмологии и функциональной диагностике на Портале www.QRS.ru



Курсы дистанционного обучения:

- Кардиология
- Функциональная диагностика
- Избранные вопросы аритмологии
- Чреспищеводная и эндокардиальная электрокардиостимуляция, ведение больных с имплантированными устройствами

Лекции и клинические разборы на свободном доступе:

- Вопросы электрокардиостимуляции
- Современные рекомендации по лечению больных с фибрилляцией предсердий

Конкурсы и викторины

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Е.В.Первова¹, А.Е.Тягунов², И.В.Самойленко¹, К.В.Котов¹,
Т.С.Смирнова¹, М.В.Мурман¹, В.С.Изранцев¹, Т.В.Нечай²**

**ВЕРОЯТНОСТЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОСТОЯННОГО ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА
ПРИ НАРУЖНОЙ ДЕФИБРИЛЛЯЦИИ**

ГКБ № 4¹, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравоохранения России², Москва

Рассматриваются два случая отказа постоянных имплантированных электрокардиостимуляторов после проведения электрической дефибрилляции в ходе сердечно-легочной реанимации у больных желудочковой тахикардией, перешедшей в фибрилляцию желудочков.

Ключевые слова: электрокардиостимулятор, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, сердечно-легочная реанимация, дефибрилляция.

Two cases are given of the implanted permanent cardiac pacemaker failure after electrical defibrillation during cardiopulmonary resuscitation in patients with ventricular tachycardia which transformed into ventricular fibrillation.

Key words: cardiac pacemaker, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, cardiopulmonary resuscitation, defibrillation.

Известно, что среди зарегистрированных причин остановки сердца около 25% случаев приходится на пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ) как на внутригоспитальном [1, 2], так и внегоспитальном [3] этапах. Дефибрилляция является основным этапом сердечно-легочной реанимации (СЛР) при данных состояниях. Успех реанимации зависит от времени её оказания. Известно, что каждую минуту шансы спасти человеческую жизнь убывают на 10%, а к 10 минуте фактически равны нулю [4]. Наличие имплантированного электрокардиостимулятора (ЭКС), согласно рекомендациям фирм-производителей, не является противопоказанием к дефибрилляции, но при этом необходимо соблюдение определенных мер предосторожности. Однако в клинической практике точное соблюдение этих мер не всегда возможно. Ниже описываются два случая отказа ЭКС при проведении реанимационных мероприятий в ГКБ № 4 Москвы и реакция производителей кардиостимуляционной техники при предъявлении клиники рекламаций.

Первый случай отказа имплантированного ЭКС на операционном столе мы наблюдали в 2005 году. Пациент Л., 91 года, в течение многих лет страдал артериальной гипертонией. Гипотензивную терапию принимал непостоянно. В течение последних 3-х месяцев до госпитализации отмечал выраженную общую слабость и головокружение, из-за которых в течение последних 2-х недель до госпитализации неоднократно терял сознание. При поступлении в один из московских стационаров на ЭКГ была зарегистрирована полная поперечная блокада (ППБ) с урежением ритма сердца до 30 уд/мин. Пациент был переведен в ГКБ №4, где по экстренным показаниям выполнена имплантация однокамерного ЭКС-550 (ЗАО НПФ «Элестим-Кардио») с позиционированием электрода в верхушке правого желудочка (ПЖ). Во время имплантации желудочкового электрода дважды запущалась ЖТ без пульса, переходившая в ФЖ. Во время

операции при тестировании электрода (прибор ERA-200, Biotronik) параметры стимуляции имели стабильное значение и были равны: порог стимуляции (U_n) - 0,4 В при длительности импульсов (t_u) - 0,5 мс, сопротивление (R) - 500 Ом, амплитуда R-волны - 10 мВ, что свидетельствовало об отсутствии дефектов электрода и выборе правильного места локализации контакта электрода в ПЖ. После имплантации электрода и подключения его к стимулятору на ЭКГ кардиомонитор регистрировался стимуляционный ритм с частотой желудочковых сокращений 60 имп/мин на предустановленных параметрах ЭКС.

После имплантации ЭКС, в сформированное в подкожно-жировой клетчатке ложе, на экране ЭКГ-монитор регистрировались искусственные желудочковые комплексы, подтверждающие эффективную желудочковую стимуляцию. На этапе ушивания операционной раны повторно развилась ЖТ без пульса, которая была купирована разрядом наружного дефибриллятора (Defigard 3002, Schiller Medical) с мощностью монополярного импульса в 300 Вт. При оказании реанимационного пособия на экране кардиомонитор восстановление ритма сердца сопровождалось регистрацией асистолии с переходом в редкий желудочковый ритм. На фоне ППБ с ЧСС 32 уд/мин стимулы ЭКС отсутствовали. Экстренно эндокардиальный электрод был отсоединен от постоянного кардиостимулятора и подключен к наружному кардиостимулятору (прибор ERA-200, Biotronik). На фоне эффективной временной эндокардиальной стимуляции повторное тестирование электрода показало отсутствие признаков его повреждения ($U_n = 0,3$ В при $t_u = 0,5$ мс, R = 500 Ом). В связи с этим была выполнена лишь смена отказавшего ЭКС на новый. После восстановления целостности постоянной системы стимуляции клиническое состояние пациента стабилизировалось.

Послеоперационный период протекал спокойно. По данным рентгенографии грудной клетки, точного мониторинга ЭКГ, поверхностных ЭКГ,

исследования кардиоферментов явные постдефибрилляционные осложнения не наблюдались. Рана зажила первичным натяжением, на 7-е сутки швы были сняты. Пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Второй случай отказа ЭКС наблюдался в сентябре 2012 года у пациентки С., 83 лет. Больная перенесла острое нарушение мозгового кровообращения (1984), острый инфаркт миокарда (2008), длительно страдала артериальной гипертензией, получала лечение адекватными дозами гипотензивных препаратов. В течение месяца перед поступлением в стационар пациентку стали беспокоить периоды резкой слабости, потемнения в глазах. Больная отличалась низким ростом (152 см) и малым весом (49 кг), что в последующем повлияло на выполнение реанимационного пособия. Накануне госпитализации выполнено суточное мониторирование ЭКГ, которое выявило эпизоды АВ-блокады 2-3 степени с ЧСС до 19 уд/мин и множественную желудочковую экстрасистолию, тем самым определив показания для имплантации ЭКС и показав высокую аритмогенность имеющейся брадикардии. Так средняя частота ритма за сутки составила около 39 уд/мин. Зарегистрировано 14110 пауз, длительностью более 2 с (максимально до 5,9 с). На этом фоне в течение 24% времени регистрировалась политопная желудочковая экстрасистолия (12662 ЖЭ), включающая 34 триплета, 479 куплета и 79 пробежек ЖТ. Максимальная длительность ЖТ составила 54 QRS с ЧСС до 225 уд/мин (рис. 1).

В кардиохирургическом стационаре развился приступ потери сознания. В экстренном порядке пациентка была доставлена в рентгенооперационную, где выполнена имплантация ЭКС «Юниор SC» (ЗАО «Кардиоэлектроника») и постоянного эндокардиального электрода в верхушку ПЖ. При тестировании (прибор ERA-200, Biotronik) параметры стимуляции имели стабильное значение и были равны: $U_n = 0,4$ В при $t_u = 0,5$ мс, $R = 620$ Ом, $U_R = 19,6$ мВ, что свидетельствовало об отсутствии дефектов электрода и выборе правильного места локализации контакта электрода в ПЖ. На кардиомониторе зарегистрирован желудочковый стимуляционный ритм с ЧСС 60 имп/мин, что отражало эффективную стимуляцию на предустановленных производителем параметрах ЭКС. В конце этапа наложения кожных швов на края раны при закрытии кармана ложа ЭКС, сформиро-

ванного в подкожно-жировой клетчатке левой подключичной области, у пациентки развился пароксизм устойчивой ЖТ с неэффективной гемодинамикой и потерей сознания. ЖТ была купирована однократным разрядом наружного дефибриллятора (Defigard 3002, Schiller Medical) мощностью 360 Дж в монополярной конфигурации.

После разряда дефибриллятора на кардиомониторе зарегистрирована асистолия с отсутствием артефактов стимулов ЭКС. Пациентка оставалась без сознания, гемодинамика отсутствовала. Операционная бригада продолжила реанимационные мероприятия непрямым массажем сердца, и через 2-3 мин на кардиомониторе был зафиксирован спонтанный сердечный ритм с ЧСС 32 уд/мин, АД стало доступно для измерения, вернулись признаки сознания с дезориентацией. После экстренного удаления кожных швов и деимплантации ЭКС эндокардиальный электрод был подсоединен к наружному ЭКС (ERA-200, Biotronik) и налажена эффективная желудочковая стимуляция с ЧСС 70 имп/мин. На фоне эффективной временной эндокардиальной стимуляции повторное тестирование электрода показало отсутствие признаков его повреждения ($U_n = 1,1$ В при $t_u = 500$ мс, $R = 680$ Ом, $U_R = 22$ мВ). В связи с этим была выполнена лишь смена отказавшего ЭКС на новый. После восстановления целостности системы «ЭКС-электрод-сердце» клиническое состояние пациентки стабилизировалось, АД достигло уровня 90/55 мм рт.ст. Для предотвращения рецидива ЖТ на операционном столе внутривенно болюсно больной было введено 450 мг амиодарона. Длительность оказанного реанимационного пособия составила около 5 минут.

Учитывая предыдущий опыт, в условиях операционной принято решение выполнить тестирование деимплантированного ЭКС «Юниор SC». Однако многократные попытки установить связь с ЭКС путем его программирования с помощью программатора «ЮНИ» ЗАО «Кардикс» были безуспешны, как в условиях операционной, так и позже в условиях отделения. Операционной бригадой было принято решение об имплантации пациентке нового ЭКС «Юниор SC» с сохранением эндокардиального электрода. После фиксации коннектора электрода в разъем нового ЭКС на кардиомониторе вновь стал регистрироваться стимуляционный желудочковый ритм 60 имп/мин, ЖТ не рецидивировала, АД сохранилось на уровне 90/55 мм

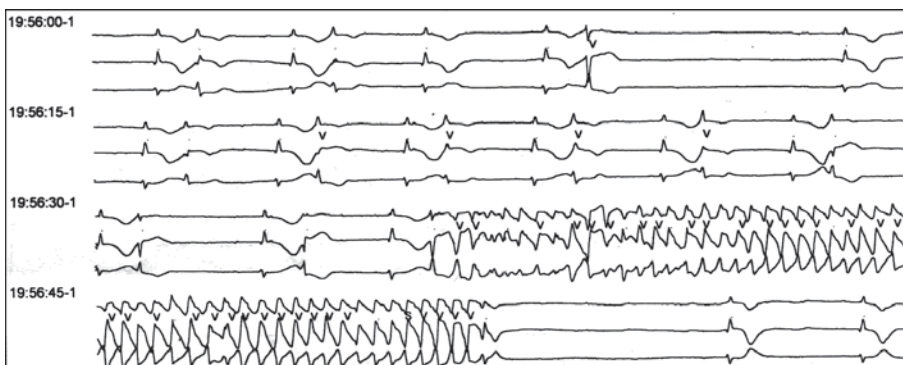


Рис. 1. Фрагменты суточного мониторирования ЭКГ, выполненного до имплантации ЭКС. Объяснения в тексте.

рт. ст. В послеоперационном периоде на фоне проводимого комплексного лечения состояние пациентки улучшилось, но в течение первых суток после реанимации сохранялась дезориентация, спутанность речи. Пациентка продолжала предъявлять жалобы лишь на болезненность в области послеоперационной раны.

Пациентке были выполнены рентгенограмма органов грудной клетки и системы

ЭКС, перфузионная сцинтиграфия легких, мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, серия контрольных поверхностных ЭКГ и исследование кардиоферментов, проведены консультации невропатолога, кардиолога, терапевта. Первые три исследования показали отсутствие тромбоэмболических осложнений, отсутствие нарушения целостности ребер, грудины, нормальное положение электрода по отношению к межжелудочковой перегородке и камерам сердца, сохранение целостности внутренних органов и отсутствие внутренних кровотечений. Анализ ЭКГ, результатов холтеровского мониторирования ЭКГ подтвердил отсутствие рецидивов ЖТ, уменьшение числа желудочковой экстрасистолии до редких единичных (52 за сутки) на фоне антиаритмической терапии и стимуляционного ритма с ЧСС 70 имп/мин. На поверхностной ЭКГ искусственные желудочковые комплексы в грудных отведениях (V1, V2, V3, V4, V5, V6) имели отрицательные зубцы T, сопровождавшиеся депрессией сегмента ST в отведениях V5-V6.

Это позволило заподозрить острое повреждение миокарда. Однако кардиоферменты (АЛТ, АСТ, ЛДГ1, КФК-МВ) на протяжении 7 дней после операции оставались в пределах верхних границ нормы. Данные эхокардиографии так же исключали изменения, которые можно было бы трактовать как острое повреждение. Поэтому изменения реполяризации на поверхностной ЭКГ были расценены как проявление ЭКГ-феномена «памяти сердца», развивающегося у некоторых пациентов, имеющих имплантированный желудочковый электрод, в разные сроки послеоперационного периода и являющегося причиной гипердиагностики инфаркта миокарда у данной категории пациентов. Консультации узких специалистов отвергли какие-либо изменения состояния пациентки, которые могли быть осложнениями дефибрилляции и реанимационных мероприятий.

При проверке системы стимуляции на 3 и 8 сутки после имплантации отмечено повышение порога стимуляции до $U_n = 2,2$ В с сохранением его стабильности при проведении провокационных тестов. К 10 дню на поверхностной ЭКГ депрессия сегмента ST и отрицательные T в отведениях V5-V6 отсутствовали. В отведениях V1-V4 сохранялись отрицательные волны T прежней глубины. Такая динамика ЭКГ изменений подтверждает наличие ЭКГ-феномена, известного как «феномен памяти сердца» или «ЭКГ феномен Шатерье» [5, 6]. На 10 сутки после имплантации ЭКС пациентка была выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии. При контроле через 4 месяца состояния пациентки было удовлетворительным, система стимуляции - в норме, порог стимуляции снизился до 0,9 В.

В обоих описанных нами случаях стимуляторы вышли из строя в гарантийный период. И в установленном производителями порядке клиника направила им претензии на отказавшие ЭКС. Оба производителя провели анализ деимплантированных кардиостимуляторов. Была признана их неисправность. Однако реакция производителей на претензии

оказалась диаметрально противоположной как по форме, так и по содержанию.

ЗАО НПФ «Элестим-Кардио» в процессе стендовых испытаний ЭКС-550 обнаружило необычное поведение аппарата. Именно, в начале испытаний было установлено отсутствие импульсов ЭКС, но при повторном испытании через 2 дня после вскрытия аппарата установлено восстановление работоспособности ЭКС. Клиника получила акт проведения анализа дефекта ЭКС, в котором было указано, что целесообразно произвести его замену. ЗАО «Кардиоэлектроника» после проведения испытаний ЭКС Юниор SC направило в клинику акт, свидетельствующий, что причиной выхода из строя ЭКС является превышение энергии разряда дефибриллятора, регламентированной ГОСТ Р 51073-97 и замена ЭКС произведена не будет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Желудочковые тахикардии - грозные нарушения ритма сердца, проявляющиеся гемодинамически неэффективной деятельностью сердца, вплоть до остановки кровообращения, что может стать причиной смерти пациента. Обратимый этап умирания, переходный период между жизнью и смертью (клиническая смерть), продолжается не более 3-4 минут, максимум 5-6 минут (при исходно пониженной или нормальной температуре тела). Поэтому успешность реанимационных действий зависит от времени их оказания и дефибрилляция является первоочередной процедурой, позволяющей восстановить эффективную работу сердца.

В Европейском руководстве по сердечно-легочной реанимации [7, 8] рекомендуется в условиях больницы разряд дефибриллятора наносить не позднее 3 минут от начала коллапса, вызванного желудочковыми тахикардиями, причём для однофазного дефибриллятора величина разряда для взрослых должна составлять 360 Дж. Аналогичную величину разряда предписывает «Алгоритм действий в случае определения ритма, поддающегося дефибрилляции (ФЖ или ЖТ без пульса)» [9]. В обоих описанных нами случаях, применённая наружная дефибрилляция выполнялась монополярными разрядами, так что использованная нами мощность разряда в 360 Дж не превышала рекомендуемые значения.

Любое зарубежное руководство по применению ЭКС содержит меры предосторожности при использовании наружного дефибриллятора. В качестве примера приводим выдержку из руководства по имплантации: «Прохождение тока через устройство и электрод можно минимизировать выполнением следующих мер предосторожности. Используйте минимальную клинически эффективную энергию дефибрилляции. Накладывайте адгезивные электроды и пластины для дефибрилляции не ближе 15 см от устройства. Накладывайте адгезивные электроды и пластины для дефибрилляции перпендикулярно устройству и системе электродов» [10].

Отечественные производители, не исключая возможность повреждения ЭКС разрядом дефибриллятора, менее конкретны в указании мер предосторожности. В руководстве ЗАО НПФ «Элестим-Кардио» [11] хотя бы указывается, что «...электроды дефиб-

риллятора следует располагать таким образом, чтобы уменьшить прохождение тока между КС (кардиостимулятором) и сердцем. Нельзя располагать электроды дефибриллятора непосредственно над КС или по ходу имплантированных электродов». В руководстве ЗАО «Кардиоэлектроника» [12] указания на желательное расположение электродов дефибриллятора относительно электродов ЭКС вообще отсутствуют. В связи с этим ссылка на ГОСТ Р 51073-97 [13], который не упоминается ни в одном клиническом или техническом руководстве, и в котором мощность разряда наружного дефибриллятора вообще не упоминается, представляется не корректной.

На практике не всегда удается расположить электроды дефибриллятора согласно рекомендациям [7, 10]. Тяжесть клинической картины ЖТ/ФЖ, необходимость немедленного оказания реанимационного пособия, опасность загрязнения операционного поля, инфицирования раны и местной травматизации ее тканей в условиях операций на грудной клетке нередко затрудняют принятие врачом верного решения. Так, у пациентки С. электроды дефибриллятора были установлены в области грудино-ключичного соединения и справа от мечевидного отростка, то есть вне расположения ЭКС и электрода, но параллельно линии «эндокардиальный электрод - разъем ЭКС». Возможно, это и привело к повреждению ЭКС, но процедура СЛР завершилась успешно.

Система вузовского и послевузовского медицинского образования России не предусматривает изучения врачом ни строения имплантируемых антиаритмических устройств, ни регламентирующих документов по которым данные устройства должны создаваться в промышленности. Авторы данной статьи, разбираясь в ответе ЗАО «Кардиоэлектроника» на рекламацию клиники, отсылающего к ГОСТ Р 51073-97, изучили данный ГОСТ и ряд иных, более новых правовых документов. Оказалось, что «ГОСТ Р 51073-97» имеет официальное название «Электрокардиостимуляторы имплантируемые. Общие технические требования и методы испытаний» [13]. Этот ГОСТ был разработан в 1989 году Научным Центром сердечно-сосудистой хирургии им.А.Н.Бакулева РАМН, с учетом положений международного документа в части определений, режимов работы ЭКС, технических требований и объема методов контроля (ISO 5841/1-89). Основной постулат ГОСТ Р 51073-97 гласит: «...Не должно происходить нарушения функций ЭКС после разряда дефибриллятора... каждый вход и выход ЭКС должен иметь такую степень защиты, чтобы после разряда дефибриллятора не были повреждены ни входные блоки кардиостимуляции, ни выходные блоки формирования стимулирующих импульсов...». Это утверждение видится актуальным и в настоящее время.

Авторы не считают нужным приводить более подробно предлагаемую нормативным документом методику тестирования медицинского изделия в лабораторных условиях, но стоит отметить, что данная процедура не предусматривает исследования ЭКС в теле пациента. Однако, исходя из содержания ГОСТ ясно следует, что любой кардиостимулятор после приме-

нения наружной дефибрилляции должен продолжать исправно работать для сохранения жизни пациента, причем по заданной устройству программе. Недаром постоянный электрокардиостимулятор относится к 3 классу потенциального риска применения данного медицинского изделия, самому высокому классу из имеющихся в соответствии с ГОСТ Р 51609-2000 [14].

Интересно, что согласно Приказу N 3589 Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18.12.2007 продукция под названием «электрокардиостимуляторы вживляемые» была исключена из списка товаров, в отношении которых законодательными актами Российской Федерации предусмотрена «обязательная сертификация» [15]. Данные устройства были переведены в категорию продукции, «подлежащей декларированию соответствия» с обязательством использования «Стандарта ГОСТ Р 51073-97» в качестве определяющего нормативного документа. Таким образом, с 2007 года ответственность за качество и надежность произведенных в России кардиостимуляторов государство передало конкретному производителю, который может читать нормативный документ на свое усмотрение.

Согласно приказу N 1320ст Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 ноября 2012 г. предполагается отменена ГОСТ Р 51073-97 и введение в действие ГОСТ 31212-2003, который позиционируется разработчиками в качестве межгосударственного стандарта «Электрокардиостимуляторы имплантируемые. Общие технические требования и методы испытаний» [16]. Он рекомендован «для добровольного применения в Российской Федерации в качестве национального стандарта Российской Федерации». По сути ГОСТ 31212-2003 является лишь немного дополненной версией ГОСТа Р 51073-97 и его условно можно считать «новым», так как он был разработан в 2003 году и введен в действие в бывших республиках СССР в 2003-2006 годах. В России же введение его в действие намечено только лишь на 1 января 2015 года.

При проведении в ходе СЛР наружной дефибрилляции в работе ЭКС могут наблюдаться нарушения, как в виде преходящего повышения порога стимуляции, так и полного выхода устройства из строя. Риск таких «осложнений» можно уменьшить за счет снижения мощности разряда и расположения электродов дефибриллятора на удалении от системы ЭКС, перпендикулярно условной линии от верхушки электрода до аппарата или иных альтернативных позиций (если позволяет клиническая ситуация). С целью уточнения истинной частоты развития «отказа ЭКС» и потенциальной опасности развития данного нарушения в группе пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами, все случаи «отказа ЭКС» должны публиковаться и тщательно анализироваться разработчиками оборудования и заинтересованными клиническими специалистами. Особое внимание нужно уделять тем пациентам, которые перенесли наружную дефибрилляцию, как во время СЛР при купировании желудочковых тахикардий, так и при плановой наружной кардиоверсии. Представленный анализ показывает не-

обходимость пересмотра используемых в России стандартов и технического регламента в отношении произ-

водства ЭКС для приведения их к единым европейским стандартам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lakshmanadoss, U. Electromagnetic Interference of Pacemakers / U.Lakshmanadoss, P.Chinnachamy, J.P.Daubert // *Modern Pacemakers- Present and Future*/ ed. by Mithilesh Kumar Das. InTech, 2011. P.229-252.
2. Allen, M. Pacemakers and implantable cardioverter defibrillators / M. Allen // *Anaesthesia*. - 2006. - № 61. - P.883-890.
3. Pacemaker failure following external defibrillation / L. Gould [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. - 1981. - № 4(5). - P. 575-577
4. Care Committee, Council on Clinical Cardiology, and Office of State Advocacy Community Leaders From the American Heart Association Emergency Cardiovascular Experience for Healthcare Providers, Policymakers, Legislators, Employers, and Legislative Components and Implementation Strategies: A Summary of a Decade of Community Lay Rescuer Automated External Defibrillation Programs: Key State / T. Aufderheide [et. al.] // *Circulation*. - 2006. - № 113. - P. 1260-1270.
5. Electrocardiographic changes subsequent to artificial ventricular depolarization / K.Chatterjee [et al.] // *Br Heart J*. - 1969. - № 31(6). - P. 770-779.
6. Long-term cardiac memory in canine heart is associated with the evolution of a transmural repolarization gradient / R.Cornel [et al.] // *Cardiovascular Research*. - 2007. - № 74(3). - P. 416-425.
7. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 3. Electrical therapies: Automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion and pacing / C.D. Deakin [et al.] // *European Resuscitation Council*. - 2010. - P.1293-1304.
8. Усенко, Л.В. Сердечно-легочная и церебральная реанимация: новые рекомендации Европейского совета по реанимации 2010 г. / Л.В.Усенко, А.В.Царев, Ю.Ю.Кобеляцкий // *Медицина неотложных состояний*. - 2011. - №3 (34). - С.44-51.
9. Сердечно-легочная и церебральная реанимация / В.В. Мороз [и др.]. - М.: НИИ ОП РАМН, ГОУ ВПО МГМСУ, 2011. - 48 с.
10. Руководство по имплантации. Двухкамерный частотно-адаптивный электрокардиостимулятор (DDDR). ADAPTA ADDR01/03/06, S ADDR S1, L ADDR L1 / Medtronic; пер.с англ. - Minneapolis, USA: Medtronic, Inc., 2008. - 48 с.
11. Руководство по эксплуатации имплантируемого мультипрограммируемого электрокардиостимулятора с телеметрической связью ЭКС-550-SSI / ЗАО НПФ «Элестим-Кардио». - ЗАО НПФ «Элестим-Кардио», 2003. - 26 с.
12. Паспорт и руководство по эксплуатации Юниор DR, Юниор SR, Юниор DC, Юниор SC / ЗАО «Кардиоэлектроника». - ЗАО «Кардиоэлектроника», 2012. - 74 с.
13. ГОСТ Р 51073-97. Электрокардиостимуляторы имплантируемые. Общие технические требования и методы испытаний. - М: Издательство стандартов, 1997. - 24 с.
14. ГОСТ Р 51609-2000. Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования. - М.: Издательство стандартов, 2000. - 15 с.
15. «Приказ Ростехрегулирования от 18.12.2007 N 3589 (с изм. от 31.01.2008). О внесении изменений в Номенклатуру продукции, в отношении которой законодательными актами Российской Федерации предусмотрена обязательная сертификация, и в Номенклатуру продукции, подлежащей декларированию соответствия» [Электронный ресурс] / Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии // *КонсультантПлюс*. - М.: КонсультантПлюс, 1997-2013. - Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_62855.
16. «Приказ Росстандарта от 29.11.2012 N 1320-ст. О введении в действие межгосударственного стандарта». [Электронный ресурс] / Министерство промышленности и торговли Российской Федерации, Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии // ЗАО «Кодекс», 2012 - Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499027662>.

Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке материала И.А.Дубровскому, Е.А.Стародубцеву, Д.В.Дроздову