

<https://doi.org/10.35336/VA-1436><https://elibrary.ru/RWJYHQ>

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАДЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ И ПОДХОДЫ К ЕЕ ЛЕЧЕНИЮ

А.М.Баймуханов¹, Е.И.Котляревская², А.В.Мелехов², Г.Е.Гендлин²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М.Буянова Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, Москва, Бакинская, д. 26; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭ) являются распространенным явлением в общей популяции. Ранее НЖЭ считалась безопасной электрокардиографической находкой, не имеющей большого клинического значения. Однако, накапливается все больше данных, свидетельствующих о положительной связи между частотой НЖЭ и риском развития фибрилляции предсердий, ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, а также смертностью от всех причин. В связи с этим, становятся актуальны проблемы определения клинической значимости НЖЭ и тактики ведения таких больных.

Ключевые слова: наджелудочковая экстрасистолия; фибрилляция предсердий; инсульт; транзиторная ишемическая атака; радиочастотная абляция

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 07.12.2024 **Исправленная версия получена:** 03.02.2025 **Принята к публикации:** 17.02.2025

Ответственный за переписку: Котляревская Елизавета Игоревна, E-mail: doctor.liza999@gmail.com

А.М.Баймуханов - ORCID 0000-0003-0438-8981, Е.И.Котляревская - ORCID ID 0009-0003-2918-9804, А.В.Мелехов - ORCID ID 0000-0002-1637-2402, Г.Е.Гендлин - ORCID ID 0000-0002-7846-1611

Для цитирования: Баймуханов АМ, Котляревская ЕИ, Мелехов АВ, Гендлин ГЕ. Клиническое значение наджелудочковой экстрасистолии и подходы к ее лечению. *Вестник аритмологии*. 2025;32(1): e6-e14. <https://doi.org/10.35336/VA-1436>.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PREMATURE ATRIAL CONTRACTIONS AND APPROACHES TO ITS TREATMENT

A.M.Baimukanov¹, E.I.Kotlyarevskaya², A.V.Melekhov², G.E.Gendlin²

¹State Budgetary Healthcare Institution "V.M.Buyanov City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Russia, Moscow, 26 Bakinskaya str.; ²FSAEI HE "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the MH RF, Russia, Moscow, 1 Ostrovityanova str.

Supraventricular premature beats (PACs) are common in the general population. Previously considered a benign ECG finding with little clinical significance. However, increasing evidence now suggests a positive correlation between the frequency of PACs and the risk of developing atrial fibrillation, ischemic stroke, transient ischemic attack, and all-cause mortality. This has highlighted the importance of determining the clinical significance of PACs and the management strategies for affected patients.

Key words: premature atrial contractions; atrial fibrillation; stroke; transient ischemic attack; radiofrequency ablation.

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 07.12.2024 **Revision received:** 03.02.2025 **Accepted:** 17.02.2025

Corresponding author: Kotlyarevskaya Elizaveta, E-mail: doctor.liza999@gmail.com

A.M.Baimukanov - ORCID 0000-0003-0438-8981, E.I.Kotlyarevskaya - ORCID ID 0009-0003-2918-9804, A.V.Melekhov - ORCID ID 0000-0002-1637-2402, G.E.Gendlin - ORCID ID 0000-0002-7846-1611.

For citation: Baimukanov AM, Kotlyarevskaya EI, Melekhov AV, Gendlin GE. Clinical significance of premature atrial contractions and approaches to its treatment. *Journal of Arrhythmology*. 2025;32(1): e6-e14. <https://doi.org/10.35336/VA-1436>.

Наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ) - преждевременная (по отношению к синусовому ритму) электрическая активация сердца, вызванная импульсами, источник которых располагается в предсердиях, устьях лёгочных или полых вен, а также в атриовентрикулярном соединении. НЖЭ может быть одиночной или парной, а также иметь характер аллоритмии (би-, три-, квадригеимии).

НЖЭ является одной из наиболее частых аритмий в клинической практике и наблюдается у людей любого возраста. По данным D.Conen et al. (2012), среди пациентов старше 50 лет частота выявления НЖЭ при суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру (ХмЭКГ) достигала 99% [1]. По данным отечественных исследователей встречаемость НЖЭ у мужчин и у женщин старше 20 лет составила 92,1% и 90,8% соответственно, достигая 100% у мужчин и 94% у женщин в группе старше 60 лет [2]. В исследовании В.М.Тихоненко и соавт. (2018) нарушения ритма и проводимости сердца зафиксированы у большинства здоровых лиц (97%), причем желудочковые аритмии - у 59%, а наджелудочковые - у большинства (92,5%) [3].

Развитие НЖЭ ассоциировано с различными факторами риска, такими как возраст [1], ишемическая болезнь сердца [4], синдром обструктивного апноэ во сне [5], сердечная недостаточность, структурные заболевания сердца, физическая активность, дислипидемия и хроническая обструктивная болезнь легких [6].

Ранее НЖЭ считалась безопасной ЭКГ находкой, не имеющей большого клинического значения. Тем не менее, все больше данных указывают на положительную связь между частотой НЖЭ и риском возникновения фибрилляции предсердий (ФП), ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки, а также общей смертностью [7-9].

Было предложено несколько объяснений связи между НЖЭ и ФП и неблагоприятными исходами, прежде всего, с инсультом. Наличие частых НЖЭ идентифицирует пациентов с высокой вероятностью развития ФП в будущем, что ведет к повышенному риску инсульта и смерти. Другое объяснение предполагает, что частые НЖЭ являются маркером субклинической предсердной кардиомиопатии, которая может способствовать как развитию ФП, так и повышению риска инсульта [7, 9-12]. Убедительные данные в пользу последней гипотезы показали генетические исследования, продемонстрировавшие связь между мутациями в определенных генах и развитием ФП [13, 14].

Согласно консенсусу EHRA / HRS / AHA / SOLAECE, предсердная кардиомиопатия определяется как любое сочетание структурных, сократительных или электрофизиологических изменений, влияющих на предсердия и потенциально вызывающих клинически значимые проявления [10].

Среди структурных изменений авторы отмечают гипертрофию кардиомиоцитов, фиброз предсердий (интерстициальный, периваскулярный), инфильтрацию жировой тканью или амилоидными отложениями. Эти изменения могут быть вызваны длительной перегрузкой давлением или объемом, например, при гипертонической болезни, сердечной недостаточности

или клапанных пороках. Важно отметить, что предсердия более чувствительны к патологическим изменениям, чем желудочки, и эти процессы часто начинаются раньше и проявляются более выражено.

Архитектурные изменения связаны с перестройкой клеточной структуры предсердий. Включаются нарушения в расположении мышечных волокон и формировании аномальных межклеточных соединений. Это приводит к нарушению синхронности сокращений и ухудшению электропроводимости. Например, перераспределение миофибрилл и повреждение межклеточных связей создают условия для возникновения микро re-entry, способствующих развитию ФП.

Сократительные изменения включают снижение способности предсердий эффективно сокращаться. Это происходит из-за утраты нормального архитектурного строения и накопления фиброзной ткани, которая снижает сократительные свойства миокарда.

Электрофизиологические изменения включают замедление проводимости, снижение рефрактерности и гетерогенность электрической активности предсердий. Они возникают из-за изменения ионного баланса, нарушений в работе натриевых, калиевых и кальциевых каналов, а также за счет увеличения уровня оксидативного стресса и воспалительных процессов.

Ключевыми первичными факторами изменений в предсердиях являются хроническое повышение давления наполнения, возрастные изменения, ожирение и сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и диабет. Они провоцируют цепочку патологических процессов, начиная с повышения нагрузки на предсердия и заканчивая ремоделированием и развитием аритмий.

В настоящее время нет клинических рекомендаций по тактике ведения пациентов с НЖЭ, как отечественных, так и зарубежных. Нерешенными остаются вопросы: что считать «частой» или клинически значимой НЖЭ, как оценивать риск развития ФП, инсульта и смертности у пациентов с НЖЭ, каковы показания к назначению антикоагулянтов, антиаритмических препаратов и/или интервенционного лечения, насколько доброкачественным является бессимптомное течение НЖЭ, снижает ли риск развития ФП, инсульта и смертности лечение пациентов с высоким бременем НЖЭ антиаритмическими препаратами или с помощью катетерной абляции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В базе данных PubMed было отобрано 51 публикация с использованием стратегии поиска на основе ключевых слов: наджелудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, инсульт, транзиторная ишемическая атака. Дополнительный ручной поиск также проводился с использованием ссылок на статьи, которые были определены как релевантные. Ограничения по дате не применялись. Статьи, недоступные на английском и русском языке, были исключены. Кроме того, списки литературы были проверены вручную на наличие других подходящих исследований.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Что считать частой НЖЭ? Риски, связанные с НЖЭ

На сегодняшний день не установлено значение частоты НЖЭ, являющееся пороговым и определяющим повышенный риск развития ФП и других сердечно-сосудистых исходов. Также отсутствует точное определение чрезмерной наджелудочковой эктопической активности (excessive supraventricular ectopic activity, ESVEA). В большинстве исследований, посвященных НЖЭ/ESVEA и их сердечно-сосудистым исходам, наиболее частым методом скрининга является 24-х или 48-часовое ХмЭКГ. Хотя в таких исследованиях также используется рутинная ЭКГ в 12 отведениях, ЭКГ в течение 15 секунд [15], ЭКГ в течение 2 минут, петлевые регистраторы ЭКГ [16], ХмЭКГ считается наиболее надежным методом для определения бремени НЖЭ и прогнозирования сердечно-сосудистых исходов [16-21].

Определение частой НЖЭ варьируется у разных авторов и обосновывается не столько частотой НЖЭ, сколько ее клинической значимостью, то есть связью с прогнозом больных. K.Sasaki и et al. (2021) определяли частую НЖЭ как $>0,4\%$ сердечных сокращений в сутки, что было независимо связано с возникновением ФП (отношение рисков (OR) = 5,28; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,28-26,11; $p = 0,023$) [17].

N.Prasitlumkum el al. (2018) в качестве порогового показателя ("cut-off") предложили считать 100 НЖЭ за сутки у пациентов, имеющих симптомы (сердцебиение, обмороки, головокружения) [18]. Данный критерий основывается на результатах исследования T.Acharya el al. (2015), в котором значение >100 ударов/день обладало чувствительностью 77,8% и специфичностью 75,8% для прогнозирования развития ФП у данной группы пациентов [19].

B.Chong el al. (2012), на 428 пациентах с жалобами на учащенное сердцебиение, головокружение и обмороки показали, что пороговое значение >100 НЖЭ за сутки являлось независимым предиктором возникновения ФП, ишемического инсульта, застойной сердечной недостаточности и смерти в течение 6,1 лет наблюдения. [20].

По данным S.Suzuki el al. (2013), у пациентов с частой НЖЭ развитие ФП ассоциировано с наличием дополнительных негативных факторов: риск ее возникновения увеличивался примерно в 10 раз у пациентов с >102 НЖЭ за сутки и с не менее 2-х баллов по шкале CHADS₂ по сравнению с больными с <102 НЖЭ за сутки и менее 2-х баллов по шкале CHADS₂. При этом у пациентов с высокой частотой НЖЭ (>102 за сутки) по сравнению с группой с низкой частотой НЖЭ (<102 за сутки) была значительно выше распространенность артериальной гипертензии (39,9 и 25,4%, $p < 0,001$) и хронической болезни почек (17,3 и 8,5%, $p < 0,001$). Кроме того, пациенты с частой НЖЭ имели более выраженные структурные изменения сердца, такие как увеличенные размеры левого предсердия (средний диаметр $35,4 \pm 6,7$ мм против $33,4 \pm 5,7$ мм у пациентов с редкой НЖЭ, $p < 0,001$). При этом фрак-

ция выброса левого желудочка (ЛЖ) была сходной в обеих группах: $66,5 \pm 9,7\%$ и $65,8 \pm 9,1\%$ соответственно. 15,6% пациентов с частой НЖЭ имели ≥ 2 баллов по шкале CHADS₂, тогда как в группе с низкой частотой НЖЭ таких пациентов было всего 6,6% ($p < 0,001$) [21].

Другие авторы предложили своё определение частой экстрасистолии: >30 НЖЭ в час, что эквивалентно >720 НЖЭ за сутки. Наличие более 30 НЖЭ в час у практически здоровых людей было ассоциировано с развитием ФП [14-16]. Учитывая это, становится актуальным вопрос определения порогового значения количества НЖЭ для оценки риска развития ФП и прогноза у различных групп пациентов.

В своем исследовании В.М.Тихоненко и соавт. пришли к выводу, что можно считать характерными для здоровых лиц («нормальными») одиночную, парную и групповую НЖЭ до 50 в сутки (до 2 в час). Нехарактерным для здоровых и не могут считаться «нормальными» пять и более подряд НЖЭ или их количество 500 в сутки (20 в час) и более [3].

В консенсусном документе D.Arnar el al. (2019) [11], высокая нагрузка НЖЭ была определена как >500 НЖЭ за сутки. Причиной такого выбора стало исследование EMBRACE, в которое были включены 287 пациентов старше 55 лет с анамнезом криптогенного инсульта или ТИА и без ФП. Средний возраст пациентов составил $72,2 \pm 8,6$ лет, 46% составили женщины, 71% имел артериальную гипертензию, 16% перенесли инсульт до включения в исследование. Значения CHADS₂ составили 3 (3-4) балла. По данным этого исследования прогнозируемая вероятность ФП составляла 7-9% у пациентов с <100 НЖЭ за 24 часа, 9-24% у пациентов с 100-499 НЖЭ за 24 часа, 25-37% у лиц с 500-999 НЖЭ за 24 часа, 37-40% у лиц с 1000-1499 НЖЭ за 24 часа, и достигло плато $\approx 40\%$ у лиц с ≥ 1500 НЖЭ за 24 часа [22].

Учитывая результаты исследования EMBRACE и возможные механизмы связи НЖЭ с ФП, инсультом и смертностью, D.Arnar el al. предложили следующее.

1. Пациентов с высокой нагрузкой НЖЭ (>500 за 24 часа) по данным ХмЭКГ следует рассматривать как группу повышенного риска развития ФП. Таких пациентов следует информировать о симптомах ФП и направлять на дальнейшее обследование для более детального или продолжительного мониторинга ритма. В отдельных случаях следует проводить оценку структурных заболеваний сердца, например, выполнение трансторакальной эхокардиографии, МРТ сердца.
2. Пациентам с высоким бременем НЖЭ рекомендуется комплексная модификация факторов сердечно-сосудистого риска.
3. Краткие эпизоды ФП, большая нагрузка НЖЭ (>500 НЖЭ за 24 часа или любой эпизод пробежки >20 НЖЭ) может повлиять на процесс принятия решения о необходимости начала антикоагулянтной терапии;
4. Низкое и умеренное бремя НЖЭ без документированной ФП не является показанием к назначению пероральных антикоагулянтов.

Следует учитывать, что в исследовании EMBRACE изучалась роль частой НЖЭ в прогнозировании ФП у пациентов с криптогенным инсуль-

том, причиной которого могли быть субклинические эпизоды ФП. Следовательно, прогностическая роль порогового значения частоты НЖЭ >500 за сутки, доказана только для пациентов, перенесших криптогенный инсульт. Неизвестно, подходит ли этот порог пациентам с НЖЭ, у которых не было в анамнезе инсульта, ФП, других известных факторов риска цереброваскулярных событий, при которых повышенный риск инсульта может быть напрямую связан с предсердной кардиомиопатией.

В исследовании Z.Binici et al. (2010) изучалась связь между НЖЭ и различными исходами, такие как возникновение ФП, инсульт и смерть на материалах Copenhagen Holter Study. В исследование было включено 678 участников в возрасте 55-75 лет, без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта или ФП. По результатам 48-часового ХмЭКГ пациенты были разделены на 2 группы: 99 пациентов (14,6%) с ESVEA (≥ 30 НЖЭ за час или эпизоды с сериями ≥ 20 НЖЭ) и 579 пациентов (85,4%) без ESVEA. Надо отметить, что при исходной сопоставимости групп по полу, индексу массы тела, потреблению алкоголя, частоте курения, распространенности низкой физической активности и сахарного диабета, у пациентов с ESVEA были статистически значимо выше возраст (67,6 и 63,9 лет, $p<0,0001$), систолическое (162 против 155 мм рт.ст., $p=0,009$) и диастолическое (92 против 91 мм рт.ст., $p=0,016$) артериальное давление, а также уровень NT-proBNP (12,4 (5,5-25,7) и 6,3 (3,3-12,3) пмоль/л).

За 6,3 года наблюдения было зарегистрировано 27 случаев инсульта, из которых 10 случаев (18,8%) произошли в группе с ESVEA, а 17 случаев (4,9%) - в группе без ESVEA (ОР 3,88, 95% ДИ 1,78-8,48, $P=0,0007$; после коррекции по полу и возрасту ОР 2,79, 95% ДИ 1,23-6,30, $P=0,014$; после коррекции других факторов риска - курения, сахарного диабета, систолического артериального давления и индекса массы тела ОР 2,37, 95% ДИ 1,02-5,50, $P=0,044$).

ФП регистрировалась статистически значимо чаще у пациентов с ESVEA (ОР 3,19, 95% ДИ 1,30-7,86, $p=0,011$; после коррекции по полу и возрасту ОР 2,73, 95% ДИ 1,07-6,96, $p=0,035$, коррекция по другим факторам риска результат не меняла). Кроме того, частая НЖЭ ассоциировалась с большей общей смертностью (ОР 2,12, 95% ДИ 1,30-3,47, $P=0,003$), однако после коррекции расчета по другим факторам риска эта закономерность теряла статистическую значимость. Таким образом, у пациентов без диагностированной кардиоваскулярной патологии прослежена взаимосвязь частой НЖЭ с повышенным риском инсульта и развитием ФП [23].

Более продолжительное наблюдение (в течение 15 лет) за пациентами из Copenhagen Holter Study подтвердило клиническую значимость НЖЭ. Частая эктопическая активность была ассоциирована с повышением риска инсульта в 2 раза. При этом, меньше, чем у 15% пациентов с частой НЖЭ и случившимся инсультом была ранее диагностирована ФП. Кроме того, ежегодный риск инсульта у пациентов с чрезмерной эктопической активностью предсердий в сочетании с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} >2$ составлял 2,4% в год, что находится

в том же диапазоне, что и у пациентов с ФП и оценкой $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} >2$, что подтверждает мнение о том, что НЖЭ может быть возможным суррогатным маркером ФП [24].

На сегодняшний день существуют четыре мета-анализа, посвященных частой НЖЭ и ее связи с неблагоприятными исходами, такими как развитие ФП, инсульта и смертности от всех причин. В мета-анализе, проведенном L.Meng et al. (2020), частая НЖЭ определялась как >30 НЖЭ в час и/или любая тахикардия из ≥ 20 НЖЭ за сутки. Объединенный анализ показал, что частая НЖЭ удваивает риск ФП (ОР 2,19, 95% ДИ 1,70-2,82) и инсультов (ОР 2,23, 95% ДИ 1,24-4,02). Также частая НЖЭ была связана с более высокой смертностью от всех причин (ОР 1,61, 95% ДИ 1,25-2,07) [9].

Другой систематический обзор, проведенный J.Himmelreich et al. (2019), не выявил порогового значения, определяющего частую НЖЭ из-за большой гетерогенности включенных исследований, однако показал, что частые НЖЭ удваивают риск ФП (ОР 2,96, 95% ДИ 2,33-3,76), инсульта (ОР 2,54, 95% ДИ 1,68-3,83) и смертности от всех причин (ОР 2,14, 95% ДИ 1,94-2,37) [8].

Мета-анализ, проведенный B.Huang et al. (2017), продемонстрировал, что частые НЖЭ были связаны с повышенным риском инсульта (нескорректированный ОР 2,20, 95% ДИ: 1,79-2,70; скорректированный ОР 1,41, 95% ДИ: 1,25-1,60) и смерти от всех причин (нескорректированный ОР 2,17, 95% ДИ: 1,80-2,63; скорректированный ОР 1,26, 95% ДИ: 1,13-1,41) [7].

M.Yang et al. (2022), продемонстрировали, что частая НЖЭ связана с повышением риска развития ФП (ОР 2,57; 95% ДИ 2,16-3,05), повышенным риском развития ФП у пациентов, перенесших ишемический инсульт (ОР 2,91; 95% ДИ 1,80-4,69) и смертностью от всех причин (ОР 1,41; 95% ДИ 1,24-1,59) [25].

Таким образом, наличие частых НЖЭ выявляет пациентов, склонных к развитию ФП, которая повышает риск инсульта и смерти. Другой важный результат этих наблюдений заключается в том, что частые НЖЭ могут быть независимым маркером субклинической предсердной кардиомиопатии, которая способствует как развитию ФП, так и увеличению риска инсульта [23, 24]. Данная гипотеза «предсердной кардиомиопатии» предполагает, что развитие ФП и НЖЭ является эпифеноменом вне причинно-следственной связи между кардиомиопатией и инсультом [11].

У больных с криптогенным инсультом в отсутствие ФП НЖЭ рассматривают как возможную причину кардиоэмболии. K.Todo et al. (2009), ретроспективно изучили пациентов с ишемическим инсультом, из которых 163 - с некардиоэмболическим инсультом (группа А), 24 пациента с инсультом неустановленной этиологии (группа В) и 37 пациентов с кардиоэмболическим инсультом и диагностированной ранее пароксизмальной формой ФП, но находящихся вне пароксизма (группа С). Частота НЖЭ была статистически значимо выше в группах В и С, чем в группе А. При этом, более половины пациентов с криптогенным инсультом имели частую НЖЭ (≥ 200 в сутки). Авторы считают, что частую НЖЭ следует рассматривать

как замаскированный тип пароксизмальной ФП и она должна быть включена в одну из причин кардиоэмболического инсульта [26].

В исследовании Y.Schimada et al. (2024), изучалось, существует ли связь между частотой НЖЭ и выявлением ФП у пациентов с криптогенным инсультом. Среди 381 пациента с криптогенным инсультом, которым была проведена имплантация петлевого регистратора ЭКГ, у 227 пациентов (59,6%) была гипертоническая болезнь, у 82 пациента (21,5%) - сахарный диабет. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от количества НЖЭ на 24-часовом ХмЭКГ: ≤ 200 (группа L), от 200 до 500 (группа M) и от 500 (группа H). Частота гипертонической болезни и сахарного диабета в группах составила соответственно: 56,7 и 22,0% в группе L; 61,9 и 26,2% в группе M; 70,1 и 16,1% в группе H. Частота новых случаев ФП была выше в группах с более частым НЖЭ (15,5% за год в группе L (n=277) против 44,0% за год в группе M (n=42) против 71,4% за год в группе H (n=62). По сравнению с группой L, скорректированные ОР для выявления ФП в группах M и H составили 2,11 (95% ДИ, 1,24-3,58) и 3,23 (95% ДИ, 2,07-5,04) соответственно, а скорректированное отношение шансов для высокой ФП бремя в группах M и H составило 2,57 (95% ДИ, 1,14-5,74) и 4,25 (2,14-8,47) соответственно. Таким образом, в этом исследовании была продемонстрирована дозозависимая связь между частотой НЖЭ и выявлением ФП у пациентов с криптогенным инсультом. [16]

Известны публикации, в которых сообщалось о развитии у пациентов с НЖЭ дилатации полостей сердца и сердечной недостаточности. Хорошо известно, что тахииндуцированная кардиомиопатия возникает при устойчивых предсердных аритмиях (таких как ФП) и частой желудочковой экстрасистолии (ЖЭС). Нарушение систолической функции ЛЖ, вторичное по отношению к частым НЖЭ, описывается редко.

Описан 44-летний мужчина со снижением фракции выброса ЛЖ до 40% на фоне частой НЖЭ (по данным 24-часового ХмЭКГ - 19% в сутки). После катетерной абляции источника эктопии, расположенного в области кольца трехстворчатого клапана, ФВ ЛЖ за 8 недель увеличилась с 40 до 56% по данным эхокардиографии [27].

C.Hasdemir et al (2013). описали пациента с частыми НЖЭ (20,9% в сутки) и ФВ ЛЖ 48%. Через 10 месяцев после успешной абляции НЖЭ из места соединения верхней полой вены и правого предсердия его ФВ ЛЖ нормализовалась [28]. Подобный случай описывают P.Vervueren et al (2012). Описан 40-летний мужчина, госпитализированный с тяжелой сердечной недостаточностью, причина которой после проведения МРТ и коронароангиографии не была установлена. При суточном ХмЭКГ выявлено 40000 НЖЭ, которые оказались резистентны к лечению бета-блокаторами и амиодароном. Проведена радиочастотная абляция субстрата аритмии на задней стенке левого предсердия. Через 7 месяцев пациент жалоб не предъявлял, размер левого предсердия уменьшился с 32 до 12 см², конечно-диастолический размер ЛЖ - с 71 до 58 мм, а ФВ ЛЖ увеличилась с 28 до 50% [29].

Все эти случаи демонстрируют обратимый характер НЖЭ-индуцированной кардиомиопатии после успешного интервенционного лечения.

Медикаментозное лечение

В отечественных клинических рекомендациях лекарственная терапия при бессимптомном и малосимптомном течении НЖЭ не рекомендуется (III C). В случаях, когда НЖЭ сопровождается выраженным субъективным дискомфортом, в качестве симптоматической терапии рекомендовано применение бета-блокаторов (бисопролол, небиволол, метопролол) или верапамила (IIa C). Если НЖЭ является фактором возникновения симптомных суправентрикулярных тахикардий, трепетания предсердий или ФП, то в этом случае необходимо руководствоваться рекомендациями по лечению этих видов аритмий (IIa C). Пациентам с высоким бременем НЖЭ рекомендована комплексная модификация факторов сердечно-сосудистого риска (лечение артериальной гипертензии, снижение избыточной массы тела, выявление и коррекция синдрома обструктивного апноэ сна) для снижения риска возникновения наджелудочковой тахикардии [30].

В консенсусном документе EHRA и ESC по применению антиаритмических препаратов (2018) [31] рекомендовано следующее.

1. Для симптомных пациентов с частой НЖЭ и неустойчивыми пароксизмами предсердной тахикардии без структурных заболеваний сердца рекомендовано назначение бета-блокаторов, соталола, флекаинида или пропафенона.
2. Пациентам со структурными заболеваниями сердца, имеющим симптомы и/или высоким бременем НЖЭ и/или короткими пароксизмами предсердной тахикардии рекомендовано назначение бета-блокаторов или амиодарона. Кроме того, оптимизация медикаментозной терапии основного заболевания может уменьшить бремя аритмии и предотвратить развитие аритмогенной кардиомиопатии.

В нескольких исследованиях было рассмотрено применение сульфата магния (СМ) для лечения НЖЭ, основываясь на том, что низкое содержание внутриклеточного магния может способствовать нарушению сердечного ритма [32-34]. Так, в исследовании C.Falco et al. (2012), пациенты с симптоматической НЖЭ и ЖЭС (в количестве >240 НЖЭ или ЖЭС за сутки) были рандомизированы на две группы - одна получала плацебо, другая - СМ перорально в дозе 3,0 г/день в течение 30 дней. Динамика самочувствия оценивалась с помощью опросников. Клиническим успехом считалось снижение количества преждевременных сокращений после лечения более, чем на 70% от исходного. В группе пациентов, получавших СМ, у 76,6% зафиксировано снижение количества экстрасистол $>70\%$, у 10% - $>50\%$ и у 13,4% - на $<50\%$. В группе плацебо у 40% наблюдалось незначительное улучшение в виде снижения количества экстрасистол менее чем на 30%. Уменьшение выраженности симптомов было достигнуто у 93,3% пациентов в группе СМ по сравнению с 16,7% в группе плацебо ($p<0,001$) [35]. Однако, спустя 15 месяцев наблюдения выяснилось, что у 37,8% пациентов, принимавших СМ на первом этапе, возник ре-

цидив экстрасистолии. Этой группе пациентов лечение СМ повторили. Вновь было отмечено статистически значимое снижение бремени экстрасистолии, а у 78,5% из них произошло улучшение клинической картины. Пациенты, которые на первом этапе исследования получали плацебо и сохранили симптомы, были выделены в «переходную» группу и стали получать СМ. В этой группе количество НЖЭ и ЖЭС статистически значимо снизилось, у 71,4% пациентов уменьшилась выраженность симптомов. Результаты исследования демонстрируют, что, хотя СМ обладает определенным антиаритмическим эффектом, он не сохраняется после прекращения его приема. Ограничение данного исследования состояло в том, что авторы оценивали НЖЭ в сочетании с ЖЭС, учитывая общее количество преждевременных сокращений в сутки. При этом на фоне лечения преимущественно снижалось количество ЖЭС, а не НЖЭ [36].

В другом небольшом пилотном двойном слепом рандомизированном исследовании P.Lutsey et al. (2018), прием магния 400 мг в сутки в течение 12 недель не привел к уменьшению частоты НЖЭ. Авторы связывают это с небольшой выборкой пациентов (n=59), что не позволило выявить клинически значимые различия [37].

D.Reingardene et al (2004)., провели оценку антиаритмической эффективности амиодарона при лечении рефрактерной к другим антиаритмическим средствам НЖЭ. Антиаритмический эффект амиодарона изучали у 70 больных в возрасте $49,6 \pm 1,7$ года и временем аритмии $4,9 \pm 1,5$ года. Доза препарата составляла 600-1200 мг в течение 10 дней, далее был переход на поддерживающую дозу - в среднем 1656,25 мг в неделю. Продолжительность лечения составила $27,5 \pm 3,2$ мес. По результатам исследования, амиодарон оказал терапевтический эффект у 78,5% больных в процессе насыщения препаратом и у 65,7% больных во время поддерживающего лечения. Частичный антиаритмический эффект наблюдали у 8,57% и 16,41% больных соответственно [38].

В исследовании T.Huang et al (2022). изучалась роль бета-блокаторов в снижении смертности у пациентов с частой НЖЭ. Пациенты были разделены на подгруппы с высокой частотой НЖЭ (>100 НЖЭ за 24 часа) и низкой частотой НЖЭ (<100 НЖЭ за 24 часа). В каждой подгруппе пациенты, которым регулярно назначали бета-блокаторы в течение $\geq 80\%$ всего периода наблюдения, были обозначены как группа лечения, в то время как пациенты, которые никогда или редко ($<20\%$ периода наблюдения) использовали бета-блокаторы были обозначены как группа, не получавшая лечения. Результаты показали, что бета-блокаторы снижают смертность от всех причин как в группе с высокой частотой НЖЭ (ОР = 0,521, 95% ДИ = 0,294-0,923, $p = 0,025$), так в группе с низкой частотой НЖЭ (ОР = 0,601, 95% ДИ = 0,396-0,913, $p = 0,017$). При этом не было обнаружено различий в частоте новых случаев инсульта или ФП между группами, получавшими и не получавшими лечение [39].

Открытым остается вопрос о необходимости проведения антикоагулянтной терапии пациентам с частой

НЖЭ для профилактики ишемического инсульта. Несмотря на то, что исследования показывают увеличение рисков ФП и инсульта, действующие клинические рекомендации указывают на отсутствие необходимости применения антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов с частой НЖЭ. Два исследования не смогли доказать эффективность прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с криптогенными инсультами при отсутствии ФП по сравнению с антиагрегантной терапией [40, 41]. Исследование ARCADIA показало, что у пациентов с криптогенным инсультом и предсердной кардиомиопатией апиксабан также не снижает риск повторного инсульта по сравнению с аспирином в низких дозах [42].

Элеклазин (Eleclazine GS-6615) - экспериментальный селективный ингибитор натриевых каналов, подавляющий преимущественно поздний натриевый ток. В исследовании H.Fuller et al. (2016), продемонстрировали хороший эффект лечения у свиней: количество экстрасистол, вызванных адреналином, после инфузии элеклазина (0,9 мг/кг) снижалось более, чем в три раза. Комбинированное введение адреналина и ацетилхолина стимулировало развитие НЖЭ, приводящих к ФП у всех исследуемых животных. При предварительном введении элеклазина развитие ФП подавлялось у всех животных ($p=0,04$). При этом препарат не оказывал отрицательный инотропный эффект и проаритмогенное действие, что отличает его от современных антиаритмических препаратов [43].

Интервенционное лечение

Известно, что НЖЭ, происходящая из устьев легочных вен (ЛВ), является триггером для возникновения ФП; при этом такие очаги могут быть устранены с помощью катетерной изоляции ЛВ [44]. В доступной нам литературе выявлено небольшое количество сообщений об абляции субстрата аритмии других локализаций [28, 45-49].

На сегодняшний день нет рекомендаций или экспертного консенсуса по радиочастотной катетерной абляции (РЧА) для лечения НЖЭ, однако все больше данных демонстрирует осуществимость и эффективность РЧА для устранения НЖЭ.

Эффективность интервенционного лечения НЖЭ оценивалась в исследовании X.Huang et al. (2018), в которое был включен 81 пациент в возрасте $53,9 \pm 14,2$ лет с симптоматической, частой (13199 ± 5744 НЖЭ за сутки) и резистентной к медикаментозной терапии НЖЭ. Всем пациентам было выполнено электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца и, в зависимости от очага эктопической активности, было выделено три группы: группа А - очаг, исходящий из ЛВ, группа В - очаг не из ЛВ, группа С - очаги из ЛВ и из другого источника. Наиболее характерные локализации эктопий оказались: ЛВ, коронарный синус, устья верхней и нижней полых вен, фиброзное кольцо митрального и трикуспидального клапана, некоронарная створка аортального клапана, пограничный гребень, ушко левого и правого предсердия. 44,4% пациентов в группе А и 50,0% пациентов в группе С страдали пароксизмальной формой ФП в анамнезе, в то время как в группе В она наблюдалась только у 12,5% ($p < 0,05$). Авторы подтвердили гипотезу о том, что частые НЖЭ, исхо-

дящие из устьев ЛВ, связаны с увеличением частоты развития ФП по сравнению с экстрасистолией других локализаций. В зависимости от источника эктопии всем пациентам была выполнена катетерная изоляция ЛВ, фокальная абляция или изоляция верхней полой вены. При послеоперационном наблюдении, составившем 21,3±14,3 месяца, предсердные аритмии не рецидивировали у 40 (88,9%) пациентов из группы А, 21 (87,5%) из группы В и 10 (83,3%) из группы С. В среднем частота экстрасистол снизилась с 13199±5744 до 439,3±146,1 ударов в сутки [50].

В похожем исследовании X.Wang et al. (2017) 70 пациентов с НЖЭ (средняя частота 25567±12508 в сутки) были разделены на две равные группы: группа А - НЖЭ без ФП, группа В - ФП, индуцированная экстрасистолией. Было проведено сравнение интервалов сцепления по данным ЭКГ. Выяснилось, что экстрасистолы, провоцирующие развитие ФП, имели более короткие интервалы сцепления по сравнению с группой А, независимо от их источника (ЛВ или другие очаги) (362,8±23,0 мс против 470,6±60,1 мс и 515,6±77,2 мс $p < 0,001$). С помощью ЭФИ было выявлено 35 вариантов локализаций эктопических очагов в группе А. Большинство из них находились в ЛВ, пограничном гребне и в области проксимальной части пучка Гиса. В группе В эктопические очаги находились в левых ЛВ у 21 пациента, в правых ЛВ у 13 пациентов и в области верхней полой вены у 1 пациента. Фокусная абляция верхней полой вены или изоляция ЛВ применялись в зависимости от клинической ситуации. Сразу после операции НЖЭ не регистрировалась у 32 (91,4%) пациентов в группе А и у всех пациентов группы В. Через 12 месяцев у 29 (82,8%) пациентов группы А и 28 (80%) пациентов группы В на фоне отмены антиаритмической терапии НЖЭ не рецидивировала. Шесть пациентов с вновь возникшей НЖЭ были направлены на повторную абляцию, которая была успешна у 1 пациента группы А и у 3 пациентов в группе В [44].

НЖЭ являются наиболее распространенным нарушением ритма сердца. Наличие частых НЖЭ может быть маркером предсердной кардиомиопатии и повышенного риска развития ФП, что, в свою очередь,

увеличивает риск инсульта и смерти. Это делает НЖЭ важным показателем для прогноза пациентов.

В настоящее время нет четких клинических рекомендаций по ведению пациентов с частыми НЖЭ. Вопросы о пороговых значениях частоты экстрасистол, а также показания к лечению остаются нерешенными. Тем не менее, по согласованному мнению экспертов, высоким бременем НЖЭ принято считать их количество более 500 в течение 24 часов по данным ХмЭКГ. Несмотря на ограниченные данные, радиочастотная абляция может быть эффективным методом лечения у пациентов с частыми и симптоматическими НЖЭ, резистентными к медикаментозной терапии. Результаты медикаментозного лечения противоречивы, и для его оптимизации требуется больше исследований. Кроме того, на текущий момент отсутствуют данные, уменьшает ли лечение пациентов с высоким бременем НЖЭ с помощью антиаритмической терапии или катетерной абляции риск развития ФП, инсульта и смертельного исхода [51].

Американский колледж кардиологии в 2023 году представил новую 4-ступенчатую классификацию ФП, в которой впервые вводится понятие «пре-ФП» - структурные и электрические изменения в сердце, предрасполагающие пациента к развитию ФП, такие как увеличение предсердий и частая наджелудочковая эктопическая активность [52]. Включение стадии «пре-ФП» подчеркивает значимость раннего выявления и мониторинга НЖЭ как возможного предвестника более серьезных нарушений ритма.

Дополнительные исследования, направленные на создание современных рекомендаций по лечению НЖЭ и выбору оптимальной тактики ведения пациентов, необходимы для улучшения исходов и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НЖЭ, ранее не рассматривавшаяся как серьезное состояние, сегодня требует более внимательного подхода и тщательного наблюдения, так как является предиктором риска развития фибрилляции предсердий и инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

- Conen D, Adam M, Roche F, et al. Premature Atrial Contractions in the General Population. *Circulation*. 2012;126(19): 2302-2308. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112300>.
- Затонская ЕВ, Матюшин ГВ, Гоголашвили НГ, и др. Частота гетеротопных аритмий в популяции взрослого населения Заполярья. Сибирское медицинское обозрение. 2015;(4): 52-56. [Zatonskaya EV, Matyushin GV, Gogolashvili NH, et al. Frequency of heterotopic arrhythmia in the adult population of Zapolyarye. *Siberian Medical Review*. 2015;(4): 52-56.(In Russ.)] <https://doi.org/10.20333/25000136-2015-4-52-56>.
- Тихоненко ВМ, Тулинцева ТЭ, Лышова ОВ, и др. Нарушения ритма и проводимости сердца у здоровых лиц. *Вестник аритмологии*. 2018;(91): 11-20. [Tikhonenko VM, Tulintseva TE, Lyshova OV, et al. Cardiac arrhythmias in healthy subjects. *Journal of Arrhythmology*. 2018;(91): 11-20. (In Russ.)].
- Berisso MZ, Ferroni A, De Caro E, Carratino L, et al. Clinical significance of supraventricular tachyarrhythmias after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1986;7(9): 743-748. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062135>.
- Kawano Y, Tamura A, Ono K, Kadota J. Association between obstructive sleep apnea and premature supraventricular contractions. *J Cardiol*. 2014;63(1): 69-72. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2013.07.003>.
- Kusunoki Y, Nakamura T, Hattori K, et al. Atrial and Ventricular Arrhythmia-Associated Factors in Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2016;91(1): 34-42. <https://doi.org/10.1159/000442447>.
- Huang B, Huang F, Peng Y, et al. Relation of premature atrial complexes with stroke and death: Systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017;40(11): 962-969.

<https://doi.org/10.1002/clc.22780>.

8. Himmelreich JCL, Lucassen WAM, Heugen M, et al. Frequent premature atrial contractions are associated with atrial fibrillation, brain ischaemia, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2019;21(5): 698-707. <https://doi.org/10.1093/europace/euy276>.
9. Meng L, Tsiaousis G, He J, et al. Excessive Supraventricular Ectopic Activity and Adverse Cardiovascular Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(4): 14. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0832-4>.
10. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18(10): 1455-1490. <https://doi.org/10.1093/europace/euw161>.
11. Arnar DO, Mairesse GH, Boriani G, et al. Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace*. 2019;21(6): 844-845. <https://doi.org/10.1093/europace/euz046>.
12. Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke. *Stroke*. 2016;47(3): 895-900. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012004>.
13. Ahlberg G, Refsgaard L, Lundegaard PR, et al. Rare truncating variants in the sarcomeric protein titin associate with familial and early-onset atrial fibrillation. *Nat Commun*. 2018;9(1): 4316. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06618-y>.
14. Nattel S. Close connections between contraction and rhythm: a new genetic cause of atrial fibrillation/cardiomyopathy and what it can teach us. *Eur Heart J*. 2017;38(1): 35-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw457>.
15. Murakoshi N, Xu D, Sairenchi T, et al. Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: The Ibaraki Prefectural Health Study. *Eur Heart J*. 2015;36(3): 170-178. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu407>.
16. Shimada Y, Todo K, Doijiri R, et al. Higher Frequency of Premature Atrial Contractions Correlates With Atrial Fibrillation Detection after Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2024;55(4): 946-953. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044813>.
17. Sasaki K, Nakajima I, Higuma T, et al. Revisit to the Prognostic Value of Premature Atrial Contraction Burden in 24-h Holter Electrocardiography for Predicting Undiagnosed Atrial Fibrillation A Propensity Score-Matched Study. *Circulation Journal*. 2021;85(8): CJ-20-1277. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-1277>.
18. Prasitlumkum N, Rattanawong P, Limpruttidham N, et al. Frequent premature atrial complexes as a predictor of atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *J Electrocardiol*. 2018;51(5): 760-767. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.05.012>.
19. Acharya T, Tringali S, Bhullar M, et al. Frequent Atrial Premature Complexes and Their Association With Risk of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;116(12): 1852-1857. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.09.025>.
20. Chong BH, Pong V, Lam KF, et al. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace*. 2012;14(7): 942-947. <https://doi.org/10.1093/europace/eur389>.
21. Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, et al. Usefulness of Frequent Supraventricular Extrasystoles and a High CHADS2 Score to Predict First-Time Appearance of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111(11): 1602-1607. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.335>.
22. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, et al. Atrial Premature Beats Predict Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2015;46(4): 936-941. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008714>.
23. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Køber L, et al. Excessive Supraventricular Ectopic Activity and Increased Risk of Atrial Fibrillation and Stroke. *Circulation*. 2010;121(17): 1904-1911. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874982>.
24. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, et al. Excessive Atrial Ectopy and Short Atrial Runs Increase the Risk of Stroke Beyond Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3): 232-241. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.018>.
25. Yang M, Lin Y, Cheng H, et al. Excessive Supraventricular Ectopic Activity and the Risk of Atrial Fibrillation and Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(12): 461. <https://doi.org/10.3390/jcdd9120461>.
26. Todo K, Moriwaki H, Saito K, Naritomi H. Frequent Premature Atrial Contractions in Stroke of Undetermined Etiology. *Eur Neurol*. 2009;61(5): 285-288. <https://doi.org/10.1159/000206853>.
27. Liuba I, Schaller RD, Frankel DS. Premature atrial complex-induced cardiomyopathy: Case report and literature review. *HeartRhythm Case Rep*. 2020;6(4): 191-193. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2019.12.010>.
28. Hasdemir C, Simsek E, Yuksel A. Premature atrial contraction-induced cardiomyopathy. *EP Europace*. 2013;15(12): 1790-1790. <https://doi.org/10.1093/europace/eut141>.
29. Vervueren PL, Delmas C, Berry M, et al. Reversal of Dilated Cardiomyopathy After Successful Radio-Frequency Ablation of Frequent Atrial Premature Beats, a New Cause for Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy. *J Atr Fibrillation*. 2012;5(4): 627. <https://doi.org/10.4022/jafib.627>.
30. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(5): 655-720. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>.
31. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific

- Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20(5): 731-732an. <https://doi.org/10.1093/europace/eux373>.
32. Christiansen E, Frost L, Andreasen F, et al. Dose-related cardiac electrophysiological effects of intravenous magnesium. A double-blind placebo-controlled dose-response study in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Europace*. 2000;2(4): 320-326. <https://doi.org/10.1053/eupc.2000.0123>.
33. Rasmussen HS, Thomsen PEB. The electrophysiological effects of intravenous magnesium on human sinus node, atrioventricular node, atrium, and ventricle. *Clin Cardiol*. 1989;12(2): 85-90. <https://doi.org/10.1002/clc.4960120204>.
34. Kulick DL, Hong R, Ryzen E, et al. Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J*. 1988;115(2): 367-373. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(88\)90483-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(88)90483-8).
35. Falco CNML De, Grupi C, Sosa E, et al. Redução da densidade de extrassístoles e dos sintomas relacionados após administração de magnésio por via oral. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(6): 480-487. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000043>.
36. Falco CNML De, Darrieux FC da C, Grupi C, et al. Late Outcome of a Randomized Study on Oral Magnesium for Premature Complexes. *Arq Bras Cardiol*. 2014. <https://doi.org/10.5935/abc.20140171>.
37. Lutsey PL, Chen LY, Eaton A, et al. A Pilot Randomized Trial of Oral Magnesium Supplementation on Supraventricular Arrhythmias. *Nutrients*. 2018;10(7): 884. <https://doi.org/10.3390/nu10070884>.
38. Рейнгардене ДИ, Азаравичене АП. Эффективность амиодарона (кордарона) при предсердной экстрасистолии. *Терапевтический архив*. 2004;9(6): 87-89. Reingardene DI, Azaravichene AP. Amiodarone (cordarone) efficiency in atrial extrasystole. *Ter Arkh*. 2004;76(6): 87-89.
39. Huang TC, Lee PT, Huang MS, et al. The Beneficial Effects of Beta Blockers on the Long-Term Prognosis of Patients With Premature Atrial Complexes. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.806743>.
40. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(23): 2191-2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>.
41. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(20): 1906-1917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959>.
42. Kamel H, Longstreth WT, Tirschwell DL, et al. Apixaban to Prevent Recurrence After Cryptogenic Stroke in Patients With Atrial Cardiopathy. *JAMA*. 2024;331(7): 573. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.27188>.
43. Fuller H, Justo F, Nearing BD, et al. Eleclazine, a new selective cardiac late sodium current inhibitor, confers concurrent protection against autonomically induced atrial premature beats, repolarization alternans and heterogeneity, and atrial fibrillation in an intact porcine model. *Heart Rhythm*. 2016;13(8): 1679-1686. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.04.015>.
44. Wang X, Li Z, Mao J, He B. Electrophysiological features and catheter ablation of symptomatic frequent premature atrial contractions. *Europace*. 2017;19(9): 1535-1541. <https://doi.org/10.1093/europace/euw152>.
45. Chen M, Yang M, Li W, et al. Novel dual-reference approach facilitates the activation mapping and catheter ablation of premature atrial complexes with non-pulmonary vein and non-superior vena cava origins. *Europace*. 2023;25(1): 146-155. <https://doi.org/10.1093/europace/eaac129>.
46. Gagyí RB, Notén AME, Lesina K, et al. Single-beat global atrial mapping facilitates the treatment of short-lived atrial tachycardias and infrequent premature atrial contractions. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2022;66(4): 951-959. <https://doi.org/10.1007/s10840-022-01405-8>.
47. Ip JE, Lerman BB. Deceptive Nature of Atrial Premature Contractions. *Circulation*. 2014;130(17). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011155>.
48. Dobran JJ, Niebch V, Vester EG. Successful radiofrequency catheter ablation of atrial trigeminy in a young patient. *Heart*. 1998;80(3): 301-302. <https://doi.org/10.1136/hrt.80.3.301>.
49. Yamada T, Murakami Y, Okada T, et al. Electroanatomic mapping in the catheter ablation of premature atrial contractions with a non-pulmonary vein origin. *Europace*. 2008;10(11): 1320-1324. <https://doi.org/10.1093/europace/eun238>.
50. Huang X, Chen Y, Xiao J, et al. Electrophysiological characteristics and catheter ablation of symptomatic focal premature atrial contractions originating from pulmonary veins and non-pulmonary veins. *Clin Cardiol*. 2018;41(1): 74-80. <https://doi.org/10.1002/clc.22853>.
51. Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov S V., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5): 4484. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4484>.
52. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>.