



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

ISSN 1561-8641 (print)
ISSN 2658-7327 (online)

3 2020

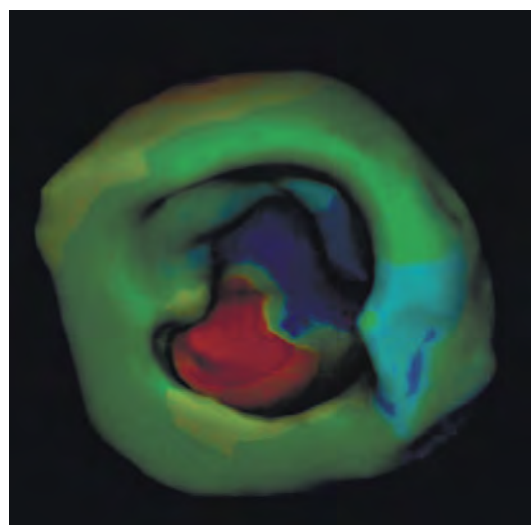


Рисунок к статье А.Ш.Резишвили

ВЕЩНИК
Журнал Аритмологии
Journal of Arrhythmology

Сайт: <https://vestar.elpub.ru>

Включен в Перечень изданий,
рекомендованных экспертным

советом Высшей аттестационной комиссии

Подписной индекс каталога Роспечати: 36799



Узнайте
больше:
schiller.ru

АВТОМАТИЧЕСКИЕ ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ SCHILLER

простой, быстрый и эффективный процесс проведения дефибрилляции с использованием щадящего бифазного импульса MultipulseBiowave



Viva Quad XT CRT-D

С алгоритмом AdaptivCRT
и ЛЖ электродом Attain Performa

ОПТИМАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА



Attain Performa

- Короткое расстояние между электродами чтобы избежать стимуляцию диафрагмального нерва¹⁻³
- Стероид на каждом электроде

VectorExpress

Обеспечивает клинические данные 16 возможных векторов стимуляции за 2 минуты

AdaptivCRT улучшает СРТ ответ

По сравнению с эхо – оптимизацией СРТ у пациентов с нормальным АВ проведением.

¹ Biffi M, et al. Utilizing Short Spacing between Quadripolar LV lead Electrodes to Avoid PNS. Cardiosim 2014, Poster presentation, Session 56P.

² Biffi M, Foerster L, Eastman W, et al. Effect of bipolar electrode spacing on phrenic nerve stimulation and leftventricular pacing thresholds: an acute canine study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* August 1, 2012;5(4):815-820.

³ Biffi M, Zanon F, Bertaglia E, et al. Short-spaced dipole for managing phrenic nerve stimulation in patients with CRT: the "phrenic nerve mapping and stimulation EP" catheter study. *Heart Rhythm.* January 2013;10(1):39-45.

Цифровой имплантируемый кардиовертер- дефибриллятор Viva Quad XT с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, государственная регистрация медицинского изделия от 27.11.2017 РЗН 2017/6515

Электрод для стимуляции в кардиальной вене Attain Performa, государственная регистрация изделия от 26.12.2017 РЗН 2017/6630

ООО "Медтроник"

Тел.: +7(495) 580 73 77

Факс: +7(495) 580 73 78

www.medtronic.ru

Medtronic
Further Together

1 МИЛЛИОН ПАЦИЕНТОВ ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД



1998



Reveal ICM
Первый ИКМ
в мире

2000



Reveal Plus ICM
Второй ИКМ
в мире

2007



Reveal DX ICM
3-летний срок
службы и
доступ к МРТ
сканированию
1.5Т и 3 Т

2009



Reveal XT ICM
Первый в
мире алгоритм
выявления ФП

2011



FullView
программное
обеспечение
Улучшено
распознавание
шумов и точность
выявления ФП

2014



Reveal LINQ ICM
Самый
миниатюрный
ИКМ в мире

2017



TruRhythm Detection
алгоритм выявления ФП
в наиболее точных ИКМ
в мире

20+
ЛЕТ
ИКМ REVEAL

Reveal LINQ
с алгоритмом
TruRhythm – это
**самый миниатюрный
и наиболее точный
ИКМ в мире**

99.4%
ТОЧНОСТЬ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ
НАГРУЗКИ ФП¹

ИКМ - имплантируемый кардиомонитор
ФП - фибрилляция предсердий
МРТ - магнитно-резонансная томография

¹Sanders Prashanthan, Pürerfellner Helmut, Pokushalov Evgeny et al. Performance of a new atrial fibrillation detection algorithm in a miniaturized insertable cardiac monitor: Results from the Reveal LINQ Usability Study. Heart Rhythm. July 2016 13(7):1425-1430

«Система кардиомониторинга имплантируемая Reveal LinQ» РУ № РЗН 2018/7687 от 09.10.2018

ООО "Медтроник"

Тел.: +7(495) 580 73 77

Факс: +7(495) 580 73 78

www.medtronic.ru

Medtronic
Further, Together

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ОЧЕВИДНЫ

Система кардиостимуляции ADVISA DR MRI SureScan

МЕНЬШЕ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ

с признанной работоспособностью электрода



Более **3.2 млн.** электродов 5076 показывают надежность **97.6%** в течении 10 лет¹

МЕНЬШЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФП В ПОСТОЯННУЮ ФОРМУ

с алгоритмом Reactive ATP

В исследовании MINERVA² Reactive ATP продемонстрировал:

61%

относительное
уменьшение
прогрессирования ФП
в постоянную форму²

52%

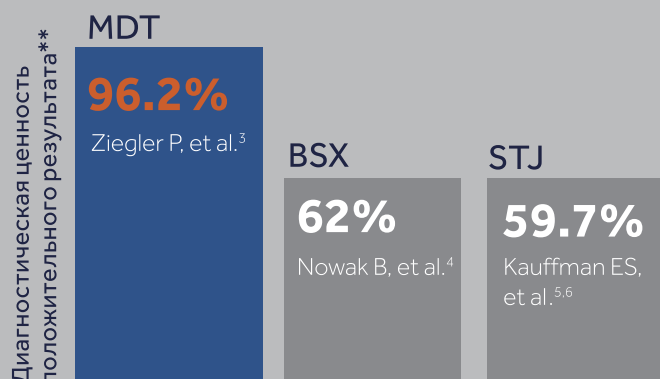
относительное
снижение
госпитализаций
по поводу ФП²

49%

относительное
снижение частоты
кардиоверсий ФП²

МЕНЬШЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПТ/ФП

с алгоритмом PR Logic³



Показатели точности обнаружения ФП из независимых клинических исследований

** Не было проведено прямого исследования, сравнивающего работу алгоритмов устройств разных производителей.

МЕНЬШЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ ПЖ СТИМУЛЯЦИИ

с алгоритмом MVP⁷

Алгоритм MVP снижает нежелательную ПЖ стимуляцию на **99%**⁷

- Каждый дополнительный 1% ПЖ стимуляции ассоциируется с возрастанием риска развития ФП на 1%⁷
- ПЖ стимуляция ассоциируется с возрастанием риска госпитализаций по причине СН⁸

Ссылки

- ¹ Vogl H. Total Sales of Sprint Quattro ICD Leads and 5076 pacing leads. Medtronic data on file. November 18, 2014.
- ² Boriani G, et al. Atrial Antitachycardia Pacing and Managed Ventricular Pacing Reduce the End Point Composed by Death, Cardiovascular Hospitalizations, and Permanent Atrial Fibrillation Compared to Conventional Dual Chamber Pacing in Bradycardia Patients: Results of the MINERVA Randomized study. AHA Late Breaking Clinical Trial, November 18, 2013.
- ³ Ziegler PD, et al. Accuracy of Atrial Fibrillation Detection in Implantable Pacemakers. Presented at HRS 2013 (PO02-08).
- ⁴ Nowak B, McMeekin J, Knops M, et al., and on behalf of the Stored EGM in PulsarMax II and Discovery II Study Group. Validation of dual-chamber pacemaker diagnostic data using dual-channel stored electrograms. *Pacing Clin Electrophysiol.* July 2005;28(7):620-629.
- ⁵ Kauffman ES, Israel CW, Nair GM, et al. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT. *Heart Rhythm.* August 2012;9(8):1241-1246.
- ⁶ Ziegler, Paul. Calculation of Positive Predictive Value for AT/AF Detection from the Assert Trial. Medtronic data on file. January 2013.
- ⁷ Gillis AM, Pürerfellner H, Israel CW, et al. Reduction of unnecessary right ventricular pacing due to the managed ventricular pacing (MVP™) mode in patients with symptomatic bradycardia. Benefit for both sinus node disease and AV block indications. *Heart Rhythm.* 2005; Abstract AB21-1.
- ⁸ Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation.* June 17, 2003;107(23):2932-2937.

ФП - фибрилляция предсердий
ПТ - предсердные тахикардии
АТС - антитахикардическая стимуляция
СН - сердечная недостаточность
ПЖ - правый желудочек

Регистрационное удостоверение ФСЗ 2010/07438 от 01.08.2017
Регистрационное удостоверение ФСЗ 2010/07876 от 23.09.2015

ВОДОНЕПРОНИЦАЕМЫЙ «ТЕЛЕХОЛТЕР» (прибор для телемониторирования) (КТ-07-3)

- ✓ благодаря водонепроницаемому корпусу, прибор защищен от попадания внутрь пота, влаги, можно принимать душ, не снимая прибор
- ✓ длительность мониторинга — от 24 часов до бесконечности
- ✓ регистрация 3/12 отведений ЭКГ
- ✓ запись реопневмограммы в одном отведении
- ✓ запись положения тела и двигательной активности пациента с помощью внутреннего датчика движения
- ✓ передача данных ЭКГ на центральный сервер для on-line контроля
- ✓ легкость и комфорт процедуры многосуточного обследования на мониторе за счет уникального эргономичного монокабеля
- ✓ вес кардиомонитора с аккумулятором — 28 г.

Периодически монитор подключается к мобильному телефону, который входит в комплект поставки. Во время связи с телефоном суточный монитор заряжается и готов к продолжению наблюдения. Таким образом может проводиться наблюдение «бесконечной» длительности.



Институт кардиологической техники «Инкарт»
Санкт-Петербург, Выборгское шоссе, 22 А

тел: 8-800-550-19-91 www.incart.ru e-mail: incart@incart.ru





А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином^{1,*}

Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином^{2,**}

У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС^{3,†}

Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации⁴⁻⁶

ЕЩЁ 1357 ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** — профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; — лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (азафрин, аликсан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; 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); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **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, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин); у пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими

на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор⁴, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁴), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)⁴, лихорадка⁴, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечения из ран), гематома.

⁴ наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.
⁵ наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883-91. **2.** Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621-32. **3.** Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. **4.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. **5.** Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62-73. **6.** Mahtani K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

ФП – фибрилляция предсердий; **ИМ** – инфаркт миокарда; **ОКС** – острый коронарный синдром.

*** Результаты** представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. **** В отношении исходов:** снижение РСКФ на ≥30%, удвоение вывороточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. [†] По данным крупного мета-анализа РКИ у пациентов с различными показаниями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо). Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-XAR-RU-0434-1

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с ТГВ или ТЭЛА завтра



Монотерапия ВТЭО с 1-го дня без использования инъекционных антикоагулянтов^{1,3,5}



Благоприятный профиль эффективности в течение всего курса лечения ТГВ/ТЭЛА, включая первые 3 недели самого высокого риска рецидива¹⁻⁵



Возможность снижения риска больших кровотечений в ~2 раза* по сравнению с эноксапарином + АВК, в том числе у ослабленных пациентов^{}**



Единственный ПОАК с удобным однократным приемом^а и возможностью выбора дозировки после 6 месяцев лечения^б ТГВ/ТЭЛА⁵⁻⁷

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; АВК – антагонисты витамина К.

^а После 21-го дня лечения. ^б После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза, в зависимости от соотношения риска рецидива ТГВ/ТЭЛА и риска кровотечения.

^{*} 40 случаев больших кровотечений в группе ривароксабана и 72 случая в группе эноксапарина + АВК. ^{**} Пациенты старше 75 лет, с массой тела ≤ 50 кг, КЛР < 50 мл/мин.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/ 15/ 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза легочной артерии после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинации с аспиринсодержащей или с ацетилсалициловой кислотой и тиагидопридином или клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергшихся большому ортопедическому вмешательству на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг); – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КЛР < 15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсбан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто® или же когда НОГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная или приобретенная дефицит лактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** лечение ОКС при помощи антиагрегантов. У пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. **Дополнительно для таблеток 10 мг, 2,5 мг:** широкое лечение и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имевшаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или другие аномалии сосудов головного или спинного мозга). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** – 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, при бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). – При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КЛР 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. – При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛР 15–29 мл/мин). – Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протезы ВИЧ (например, ритонавиром). – Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛР 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагре-

ганы, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг:** недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровоизлияние в десны, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боли в конечностях^а, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^а), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови^а), лихорадка^а, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), гематома.

^а наблюдались после больших ортопедических операций.

^б регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 23.04.2018; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 28.08.2018; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. The EINSTEIN-PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366:1287–1297. 2. The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363:2499–2510. 3. Prins MH, Lensing AWA, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis J. 2013; 11(1): 21. 4. Limone B.L., Hernandez A.V., Michalak D., Bookhart B.J., Coleman C.J. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res. 2013; 132:420–26. 5. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 15, 20 мг от 17.08.2018. 6. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 10 мг от 28.08.2018. 7. Weitz J.J., Lensing A.W., Prins M.H., et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017; 376(13): 1211–22.

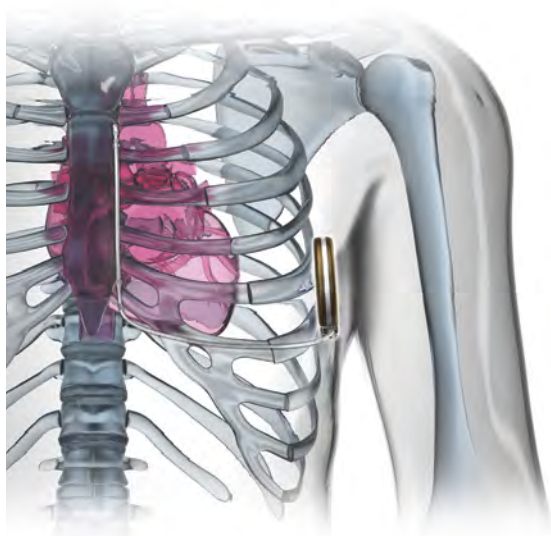
Наименее инвазивное решение для пациентов с риском внезапной сердечной смерти

EMBLEM™ S-ICD

Система ИКД с подкожным электродом



Система ИКД с подкожным электродом предназначена для лечения жизнеугрожающих желудочковых аритмий путем дефибрилляции



Согласно последним рекомендациям ESC (2015 г.), AHA/ACC/HRS (2017 г.), VNOA (2017 г.) возможность имплантации подкожного дефибриллятора должна быть рассмотрена у всех пациентов, с показаниями к имплантации ИКД, которым не требуется стимуляция (класс показаний IIa, уровень доказательности C). В Американских (AHA/ACC/HRS) рекомендациях 2017 года имплантация подкожного дефибриллятора пациентам с показаниями к ИКД, не нуждающимся в стимуляции (анти-бради, АТС, КРТ), но имеющим неадекватный сосудистый доступ или высокий риск развития инфекций, отнесена к классу I (уровень доказанности B-NR).

Устройство не уступает по эффективности эндокардиальным ИКД

Лечебные возможности:

- ▶ МРТ-совместимость (1,5 Тесла).
- ▶ Бифазный шок.
- ▶ Нанесение до 5 разрядов 80 Дж на 1 эпизод.
- ▶ Адаптируемая полярность шокового вектора.
- ▶ Отмена нанесения шокового разряда при спонтанном купировании тахиаритмии.
- ▶ Удлинение периода обнаружения в следующем эпизоде при диагностировании нестойкой тахисистолы.
- ▶ Постшоковая стимуляция с частотой 50 имп⁻¹ в течение 30 секунд.
- ▶ Три вектора восприятия подкожного сигнала. Автоматический выбор оптимального вектора.
- ▶ Две зоны распознавания тахикардии: шоковая и условная шоковая. Частотный диапазон 170–250 имп. Автоматическая активизация алгоритма дискриминации ритмов INSIGHT™ при программировании Условной шоковой зоны. В зоне шока принятие решения основано только на частоте ритма.

Cardiomedics

OPTIMIZER™

МОДУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ – РЕВОЛЮЦИОННАЯ МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ



www.heart-failure.ru

СИСТЕМА:

Имплантируется с двумя правожелудочковыми электродами. Индивидуальное беспроводное зарядное устройство выдается пациенту на руки (сеанс зарядки аппарата 1 раз в неделю)

ПОКАЗАНИЯ:

- Симптомная хроническая сердечная недостаточность при систолической дисфункции левого желудочка
- Оптимальная медикаментозная терапия
- II–III функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA
- Синусовый ритм либо фибрилляция предсердий
- Фракция выброса 25–40%
- QRS менее 130 мс

ПРИНЦИП РАБОТЫ:

Нанесение высокоамплитудных стимулов в область межжелудочковой перегородки в абсолютный рефрактерный период. Не имеет функции брадистимуляции.

ЭФФЕКТ:

- Восстановление механической функции кардиомиоцитов
- Прирост фракции выброса
- Снижение функционального класса сердечной недостаточности
- Повышение толерантности к физической нагрузке
- Обратное ремоделирование миокарда
- Улучшение качества жизни

Cardiomedics

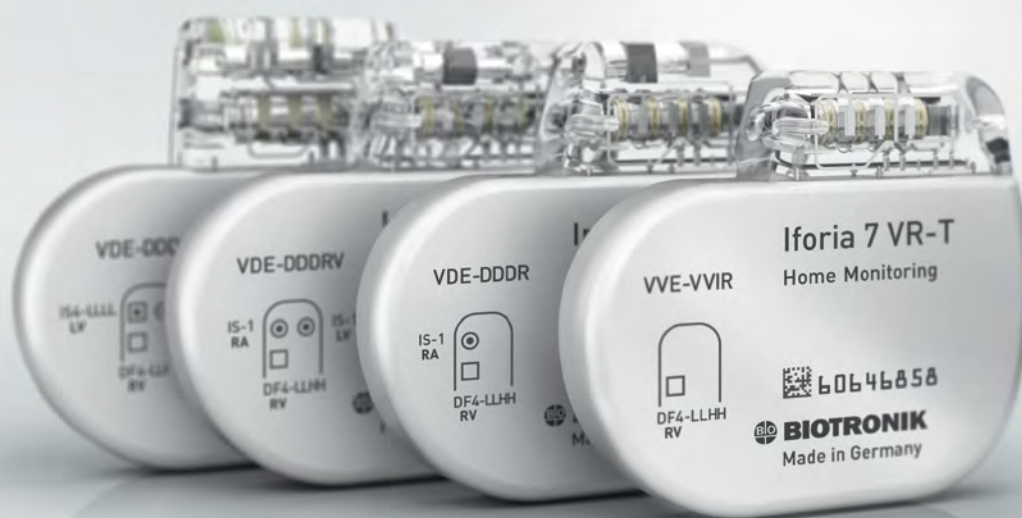
ООО «Кардиомедикс»: 101000, Москва, Покровский бульвар, д. 4/17, стр. 1, офис 40, тел. +7 (495) 935 84 71, факс +7 (495) 935 84 72.
info@cardiomedics.ru; www.cardiomedics.ru

**BIOTRONIK**

excellence for life

Iforia 7

11.5 лет* непрерывной
защиты пациента
от жизнеугрожающих
тахикардий



* Расчетный срок службы модели Iforia 7 VR-T. При ежеквартальных разрядах максимальной энергии, 15% стимуляции правого желудочка с базовой частотой 60 имп/мин, амплитудой 2.5 В, длительностью импульса 0.4 мс, импедансе на электроде 500 Ом, с ежедневной передачей данных по системе удаленного мониторинга и включенной записью ВЭГМ.

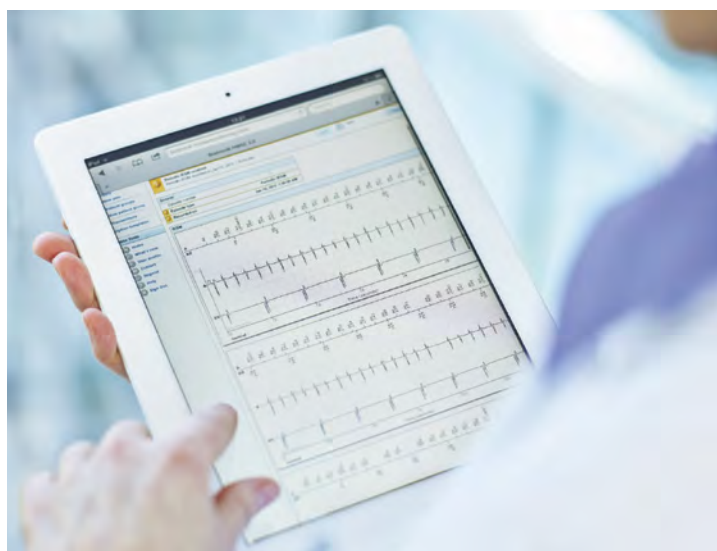
ООО «Биотроник»:
109004 Москва, Россия, Малый Дворяной переулок, дом 3, строение 2, этаж 1, помещение I
Телефон: 8 (495) 789-68-31 | Факс: 8 (495) 789-68-32
Эл. почта: office@biotronik.ru

Товарный знак **BIOTRONIK** зарегистрирован в РФ,
Свидетельство № 0649784 от 28.03.2018; включён в Таможенный Реестр
Объектов Интеллектуальной Собственности (ТРОИС),
Решение № 14-38/06103.

CardioMessenger Smart 3G

Новое технологическое и мобильное решение компании BIOTRONIK для пациентов с имплантированными устройствами.

- Немедленное информирование лечащего врача по факту зарегистрированного патологического события имплантированным устройством;
- Мировой роуминг;
- Полная автоматизация процессов передачи данных без участия пациента;
- Ежедневная передача данных без влияния на конечный расчетный срок службы имплантированного кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора;
- Бесперебойная работа устройства на протяжении 48 часов



Устройство допущено к обращению на территории РФ
Регистрационное Удостоверение: №РЗН 2019/8615
от 16 июля 2019 года

Товарный знак **BIOTRONIK** зарегистрирован в РФ, Свидетельство
№ 0649784 от 28.03.2018; включён в Таможенный Реестр Объектов
Интеллектуальной Собственности (ТРОИС), Решение №14-38/06103

ООО "Биотроник Урал"
620026 г. Екатеринбург
ул. Белинского д.83, офис 19/06

 **BIOTRONIK**
excellence for life

АЛЛАФОРТЕ®

таблетки

новая пролонгированная форма лаппаконитина
гидробромида с уменьшенным количеством
побочных неврологических действий

ПОКАЗАНИЯ:

- ✓ наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия;
- ✓ пароксизмы мерцания и трепетания предсердий;
- ✓ пароксизмальная наджелудочковая тахикардия,
в том числе и при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта;
- ✓ пароксизмальная желудочковая тахикардия.



АО «Фармцентр ВИЛАР»

123458, г. Москва, ул. Маршала Прошлякова, д.30

+7 (499) 519-30-88; www.allaforte.ru; www.vilar.su

Здоровье в гармонии с природой®

БЕЛЛАТАМИНАЛ[®]

таблетки

комбинированный седативный препарат обладает
альфа-адреноблокирующим, М-холиноблокирующим
и успокаивающим свойствами

ПОКАЗАНИЯ:

- ✓ вегетососудистая дистония;
- ✓ бессонница, повышенная раздражительность,
- ✓ мигрень, психомоторное возбуждение,
- ✓ эмоциональная неустойчивость, связанная с половым созреванием, климактерическим периодом,
- ✓ гипертиреоз, нейродермит и другие дерматозы.



АО «Фармцентр ВИЛАР»

123458, г. Москва, ул. Маршала Прошлякова, д.30
+7 (499) 519-30-88; www.bellataminal.ru; www.vilar.su

Здоровье в гармонии с природой[®]

CARTO® 3

System

Универсальное решение для всех видов аритмий



Надежность работы

- Магнитная навигация
- Гибридная технология ACL

Точность диагностики

- Программные модули для диагностики различных видов аритмий

Безопасность и эффективность процедуры РЧА

- Оценка стабильности положения катетера
- Контроль силы контакта катетера с тканью
- Индекс аблации

Снижение рентгеновского воздействия

- Совместимость с внутрисердечным УЗИ
- Гибридная технология обеспечивает достоверную визуализацию катетеров

Для медицинских специалистов.
Обязательно ознакомьтесь с инструкцией по применению.
Система электрофизиологическая нефлюороскопическая навигационная CARTO® 3
с принадлежностями, ФСЗ 2010/06274 от 04 июня 2019 года, срок действия РУ не ограничен.

©Biosense Webster, Inc. 2020

 **Biosense Webster®**
PART OF THE *Johnson & Johnson* FAMILY OF COMPANIES

ООО «Джонсон & Джонсон»
121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17,
корпус 2
Тел.: (495) 580 77 77
Факс: (495) 580 78 78
www.biosensewebster.com
www.inj.ru

Принципиально новая технология наблюдения, сочетающая длительное холтеровское мониторирование и телеметрический контроль. Методика показала большую ценность как для выявления редко встречающейся патологии, так и при подборе антиаритмической или антиангинальной терапии.

- ✓ Сервер для телемониторирования позволяет организовать дистанционную обработку данных обычных холтеровских мониторов.
- ✓ Возможность передачи данных врачу по требованию, каждые 12/24 часа или в экстренной ситуации.
- ✓ Позволяет организовать обратную связь с врачом для решения вопросов продолжения дальнейшего наблюдения.



ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РИВАРОКСАБАНА ПО СРАВНЕНИЮ С ВАРФАРИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Сахарный диабет (СД) - распространенная сопутствующая патология у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП)^{1,2}. У пациентов с ФП и СД наблюдается более высокий риск серьезных неблагоприятных сердечных событий (СНСС), включая инсульт, инфаркт миокарда, сосудистую смерть³. Важно отметить, что СД - независимый фактор риска развития инсульта у пациентов с ФП⁴. В связи с этим прием пероральных антикоагулянтов имеет очень большое значение для этой когорты пациентов.

В этой публикации представлены клинические исходы у пациентов с ФП и СД, принимавших ривароксабан или варфарин. Для анализа были отобраны данные четырех исследований⁵⁻⁸. Всего в этих исследованиях участвовали 41 976 пациентов с ФП и СД, из них 19 395 получали ривароксабан (в дозе 20 мг/сут или 15 мг/сут), а 22 581 - варфарин.

Согласно результатам исследования, прием ривароксабана по сравнению с приемом варфарина был связан с более низким риском развития инсульта (ОР 0,77,

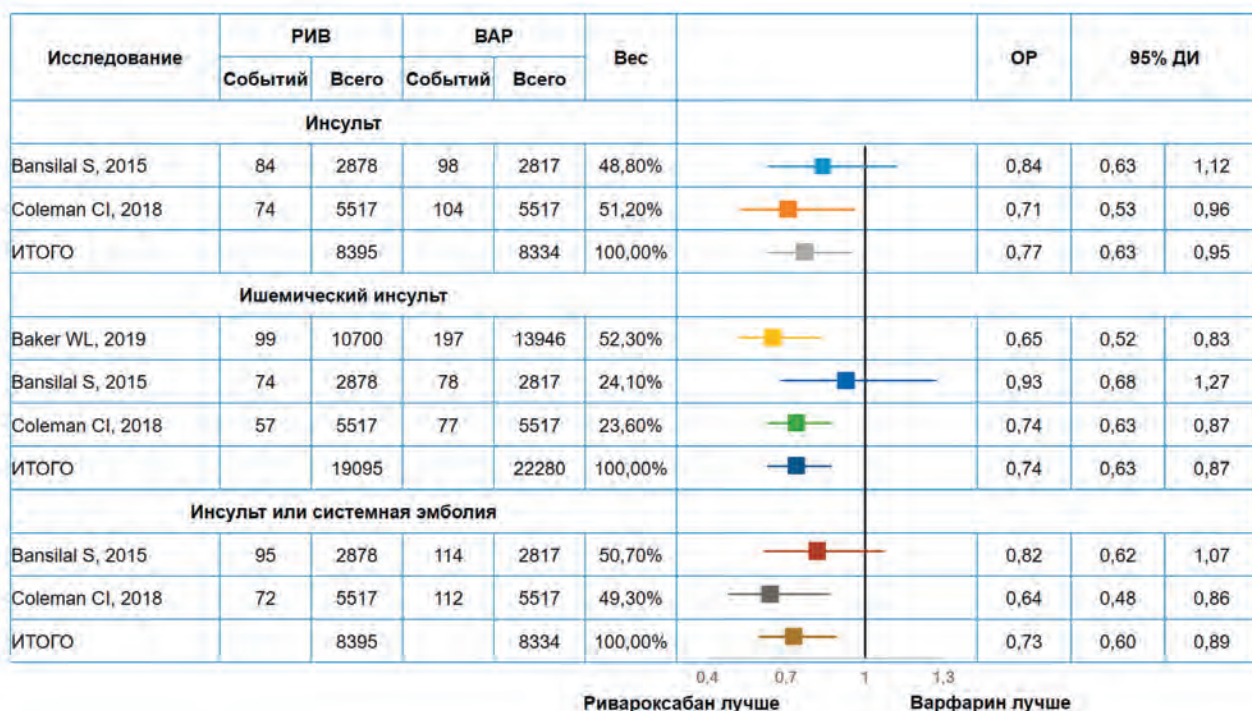


Рисунок 1. Сравнение показателей эффективности ривароксабана (РИВ) и варфарина (ВАР): инсульт, ишемический инсульт, инсульт или системная эмболия.

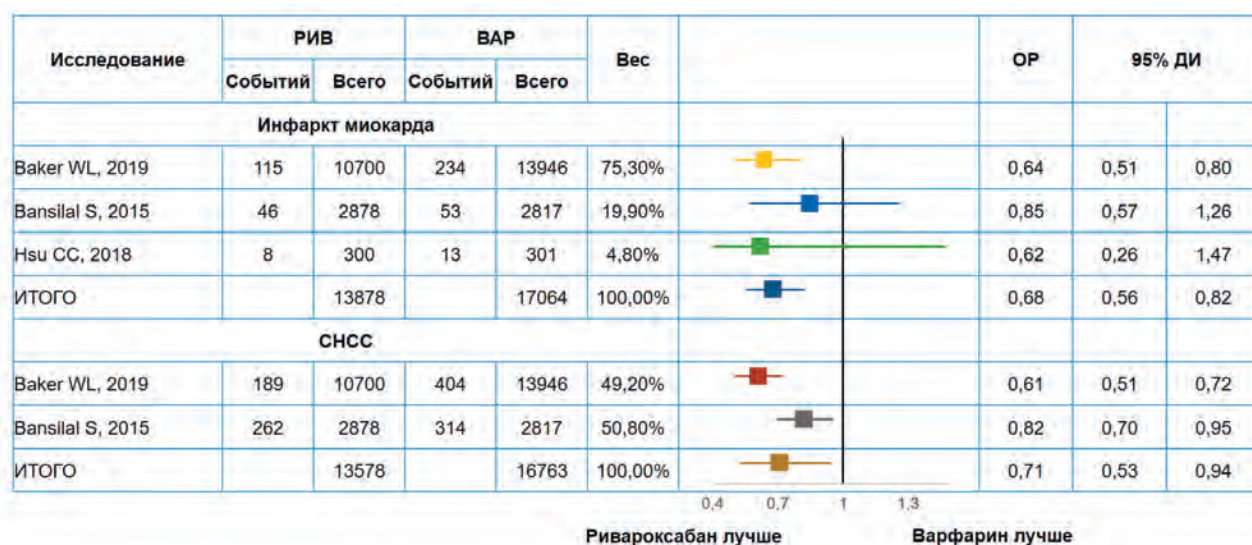


Рисунок 2. Сравнение профилей эффективности ривароксабана (РИВ) и варфарина (ВАР): инфаркт миокарда и СНСС.

95% ДИ 0.65-0.95, $p=0.01$) и ишемического инсульта (ОР 0.74, 95% ДИ 0.63-0.87, $p=0.0004$), также ривароксабан значимо снижал риск инсульта или системной эмболии на 27% ($p=0.002$). Также прием ривароксабана может снизить риск инфаркта миокарда на 32% ($p<0.0001$) и СНСС - на 29% ($p=0.02$) в сравнении с варфарином. Результаты стратифицированного анализа данных в соответствии с типами включенных исследований показали аналогичные результаты для ишемического инсульта и инфаркта миокарда. (Рис. 1-2).

Частота серьезных кровотечений у пациентов, принимавших ривароксабан, составила 4.04% против 5.06% у пациентов, принимавших варфарин. Прием ривароксабана был связан со сниженным по сравне-

нию с варфарином риском большого кровотечения (ОР 0.79, 95% ДИ 0.65-0.96, $p=0.02$), внутричерепного кровотечения (ОР 0.52, 95% ДИ 0.39-0.69, $p<0.00001$) и большого желудочно-кишечного кровотечения (ОР 0.74, 95% ДИ 0.56-0.98, $p=0.04$). Результаты стратифицированного анализа показали аналогичные результаты (Рис. 3).

Таким образом, данные результаты показали, что ривароксабан по сравнению с варфарином может снизить риск возникновения тромботических и геморрагических событий у пациентов с ФП и СД.

Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследования представлены в первоисточниках.

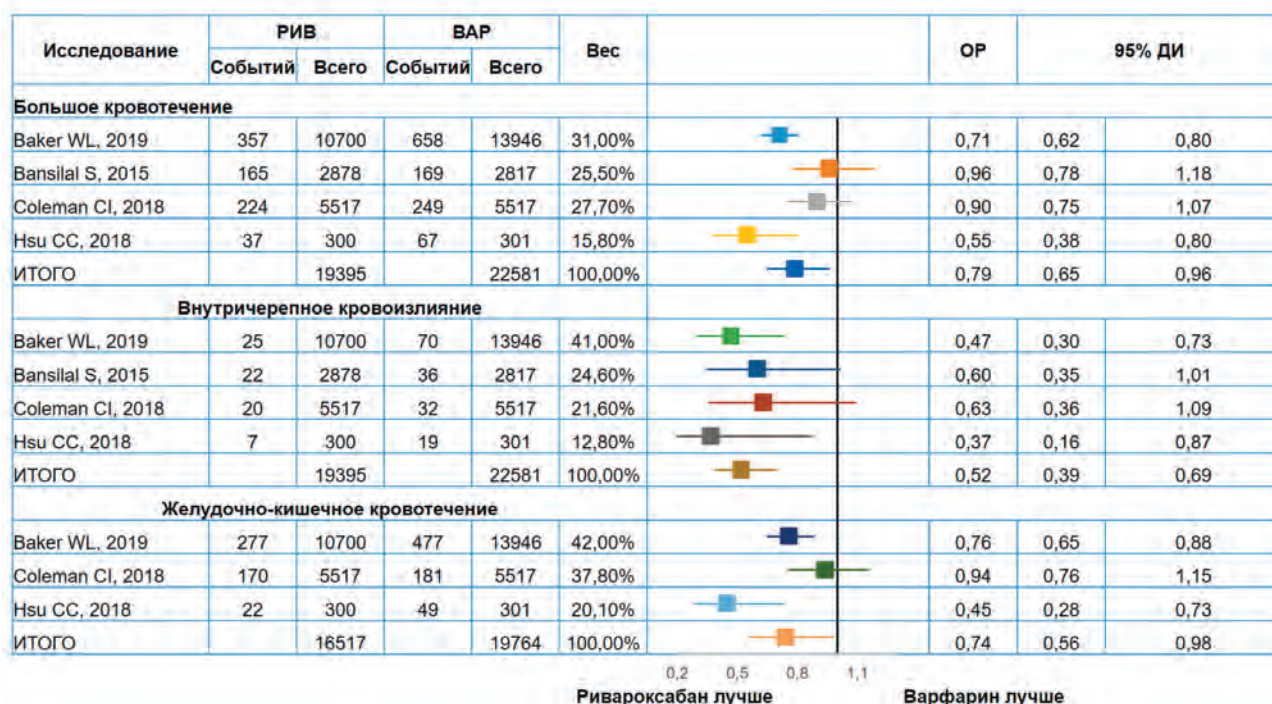


Рисунок 3. Сравнение показателей безопасности ривароксабана (РИВ) и варфарина (ВАР).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hua, Y. et al. The Safety and Efficacy of Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. American Journal of Cardiovascular Drugs (2020). doi:10.1007/s40256-020-00407-z
2. Xiong, Z. et al. A Machine Learning Aided Systematic Review and Meta-Analysis of the Relative Risk of Atrial Fibrillation in Patients With Diabetes Mellitus. Front. Physiol. 9, 835 (2018).
3. Klem, I. et al. Diabetic atrial fibrillation patients: Mortality and risk for stroke or embolism during a 10-year follow-up. Diabetes. Metab. Res. Rev. 19, 320-328 (2003).
4. Olesen, J. B., Fauchier, L., Lane, D. A., Taillandier, S. & Lip, G. Y. H. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. Chest 141, 147-153 (2012).
5. Bansilal, S. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). Am. Heart J. 170, 675-682.e8 (2015).
6. Coleman, C. I., Bunz, T. J., Eriksson, D., Meinecke, A.-K. & Sood, N. A. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs warfarin in people with non-valvular atrial fibrillation and diabetes: an administrative claims database analysis. Diabet. Med. 35, 1105-1110 (2018).
7. Hsu, C. C. et al. Is There a Preferred Stroke Prevention Strategy for Diabetic Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation? Comparing Warfarin, Dabigatran and Rivaroxaban. Thromb. Haemost. 118, 72-81 (2018).
8. Baker, W. L. et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban and Warfarin for Prevention of Major Adverse Cardiovascular or Limb Events in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes, Obes. Metab. (2019). doi:10.1111/dom.13787.

ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ VESTNIK ARITMOLOGII

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 27 № 3 (101) 2020

Издается с 1993 года

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ*:

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

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

В.В. Купцов Москва
М.М. Медведев Санкт-Петербург
Е.Н. Михайлов Санкт-Петербург

ПОМОЩНИК РЕДАКТОРА

Н.З. Гасимова Санкт-Петербург

ТЕХНИЧЕСКИЙ СЕКРЕТАРЬ

Ю.О. Муравская Санкт-Петербург

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

А.В. Ардашев Москва
Ю.Н. Беленков Москва
Л.А. Бокерия Москва
А.Б. Выговский Калининград
С.П. Голицын Москва
Е.З. Голухова Москва
О.Л. Гордеев Санкт-Петербург
Ю.Н. Гришкин Санкт-Петербург
Д.Ф. Егоров Санкт-Петербург
Р.С. Карпов Томск
Д.С. Лебедев Санкт-Петербург
Л.В. Розенштраух Москва
С.В. Попов Томск
С.Ф. Соколов Москва
Б.А. Татарский Санкт-Петербург

В.М. Тихоненко Санкт-Петербург
Т.В. Трешкур Санкт-Петербург
В.А. Цырлин Санкт-Петербург
М.А. Школьников Москва
Ю.В. Шубик Санкт-Петербург
В.А. Шульман Красноярск
С.М. Яшин Санкт-Петербург
E. Aliot Nancy, France
J. Brachmann Coburg, Germany
J. Bredikis Kaunas, Lithuania
M. Haissaguerre Bordeaux, France
J. Jalife Syracuse, USA
J. Kautzner Prague, Czech
N. Marrouche Coburg, Germany
C. Pappone Milan, Italy

* - Аффiliation редакции коллегии журнала размещены на сайте <https://vestar.elpub.ru>

Рецензенты журнала: Артюхина Е.А., Баталов Р.Е., Батурова М.А., Гасимова Н.З., Громыко Г.А., Давтян К.В., Дурманов С.С., Иртыго О.Б., Кушнарера Е.А., Лебедев Д.С., Мамонтов О.В., Мамчур С.Е., Медведев М.М., Миллер О.Н., Михайлов Е.Н., Морозов А.Н., Немков А.С., Никифоров В.С., Новикова Т.Н., Оршанская В.С., Осадчий А.М., Романов А.Б., Рыньгач Е.А., Татарина А.А., Трешкур Т.В., Харлап М.С., Чмелевский М.Ю., Школьников М.А., Шубик Ю.В.

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

Периодичность: 4 номера в год. **Подписной индекс каталога Роспечати:** 36799. Свободная цена.

Материалы журнала распространяются под лицензией Creative Commons.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, Российский индекс научного цитирования (включен в ядро РИНЦ), двухлетний импакт-фактор РИНЦ - 0,908.

Электронная версия: www.vestar.ru, www.elibrary.ru, <https://vestar.elpub.ru>. Префикс DOI: 10.35336.

© Вестник аритмологии, 2020

Адрес редакции: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Электронная почта: vestnik_aritmologii@mail.ru.

Сдано в набор 25.09.2020 г. Подписано в печать 08.10.2020 г. Отпечатано в ООО «Контраст».

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

Бумага мелованная 110 г/м², формат 60x90 1/8. Печать офсетная. Усл. печ. л. 9. Заказ . Тираж 3000 экз.

Издательство НАО Институт кардиологической техники. Лицензия на осуществление издательской деятельности ЛР № 065572 выдана Комитетом Российской Федерации по печати 16.12.97 г.

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

Учредители журнала

НМИЦ имени В.А.Алмазова МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

НП «Санкт-Петербургское кардиологическое общество», 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

НАО «Институт кардиологической техники», 194214, Санкт-Петербург, Выборгское ш., д. 22А

JOURNAL OF ARRHYTHMOLOGY

A PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNAL

Volume 27 No 3 (101) 2020

Founded in 1993

EDITORS-IN-CHIEF*:

A.Sh. Revishvili Moscow
E.V. Shlyakhto St. Petersburg

DEPUTY EDITORS:

V.V. Kuptsov Moscow
M.M. Medvedev St. Petersburg
E.N. Mikhaylov St. Petersburg

ASSOCIATE EDITOR

N.Z. Gasimova St. Petersburg

EDITORIAL ASSISTANT

Yu.O. Muravskaja St. Petersburg

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD:

A.V. Ardashev	Moscow	V.A. Shulman	Krasnoyarsk
Yu.N. Belenkov	Moscow	B.A. Tatarsky	St. Petersburg
L.A. Bokeriya	Moscow	V.M. Tikhonenko	St. Petersburg
D.F. Egorov	St. Petersburg	T.V. Treshkur	St. Petersburg
S.P. Golitsyn	Moscow	V.A. Tsyrlin	St. Petersburg
E.Z. Golukhova	Moscow	A.B. Vygovsky	Kaliningrad
O.L. Gordeev	St. Petersburg	S.M. Yashin	St. Petersburg
Yu.N. Grishkin	St. Petersburg	E. Aliot	Nancy, France
R.S. Karpov	Tomsk	J. Brachmann	Coburg, Germany
D.S. Lebedev	St. Petersburg	J. Bredikis	Kaunas, Lithuania
S.V. Popov	Tomsk	M. Haissaguerre	Bordeaux, France
<u>L.V. Rosenshtraukh</u>	Moscow	J. Jalife	Syracuse, USA
M.A. Shkolnikova	Moscow	J. Kautzner	Prague, Czech
S.F. Sokolov	Moscow	N. Marrouche	Salt Lake City, USA
Yu.V. Shubik	St. Petersburg	C. Pappone	Milan, Italy

* - Affiliations can be found on the website <https://vestar.elpub.ru>

Reviewers: Artyukhina E.A., Batalov R.E., Baturova M.A., Chmelevskiy M.P., Chueva K.A., Davtyan K.V., Durmanov S.S., Elesin D.A., Gasimova N.Z., Gromyko G.A., Irtyuga O.B., Kharlap M.S., Kushnareva E. A., Lebedev D.S., Mamchur S.E., Mamontov O.V., Medvedev M.M., Mikhaylov E.N., Miller O.N., Morozov A.N., Nemkov A.S., Nikiforov V.S., Novikova T.N., Orshanskaya V.S., Osadchii An.M., Romanov A.B., Ryngach E.A., Shkolnikova M.A., Shubik Yu.V., Tatarinova A.A., Treshkur T.V.

The journal was registered by the Committee of the Russian Federation for Press № 016512 on August 13, 1997.

Periodicity - 4 issues per year. **Rospechat Subscription Index:** 36799.

The journal is distributed according to the Creative Commons license.

The Journal is listed by the Supreme Examination Board (VAK), indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI core).

Two-year RSCI impact factor: 0.908. Electronic version: www.vestar.ru, www.elibrary.ru, <https://vestar.elpub.ru>.

DOI prefix: 10.35336.

© Journal of Arrhythmology, 2020

Editorial office address: 197341, St. Petersburg, ul. Akkuratova, 2. E-mail: vestnik_aritmologii@mail.ru.

Put in the set on 09/25/2020. Signed in print 10/08/2020.

Printing house address: 192029, St. Petersburg, Obukhovskoy oborony ave., 38.

Coated paper 110 g/m², format 60x90 1/8. Offset printing. Conditional printed sheets 9. Order. edition 3000 copies.

Publishing House NAO «Institute of Cardiology Technic».

Publishing License LR No. 065572 issued by the Press Committee of the Russian Federation on December 16, 1997

Publishing house address: 194214 St. Petersburg, Vyborgskoye sh., 22A, NAO «INCART»

Founders

Almazov National Medical Research Centre, 2. Akkuratova str., 197341 St. Petersburg
NP «St. Petersburg Cardiology Society», 2. Akkuratova str., 197341 St. Petersburg
NAO «Institute of Cardiology Technic», 22A Vyborgskoye shosse, 194214 St. Petersburg

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

А.Ш.Ревишвили

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА И АБЛАЦИЯ АРИТМИЙ -

МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ? 5

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Е.Н.Михайлов, Н.З.Гасимова, С.А.Айвазян, Е.А.Артюхина, Г.А.Громыко,

Э.А.Иваницкий, Г.В.Колунин, А.Н.Морозов, Ш.Г.Нардая, М.С.Рыбаченко,

О.В.Сапельников, Д.С.Лебедев

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ РАДИОЧАСТОТНОЙ КАТЕТЕРНОЙ
АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: МНЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ, ПРИМЕНЯЮЩИХ
ТЕХНОЛОГИЮ «ИНДЕКС АБЛАЦИИ» 9

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.П.Гизатулина, Л.У.Мартьянова, Т.И.Петелина, Е.В.Зуева, Н.Е.Широков

РОСТОВОЙ ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 КАК ИНТЕГРАЛЬНЫЙ МАРКЕР

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА С НЕКЛАПАННОЙ

ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ 25

С.Г.Канорский, В.П.Павлов

САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН ПРОТИВ КАНДЕСАРТАНА У ЖЕНЩИН

С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ АДЪЮВАНТНУЮ

ХИМИОТЕРАПИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, - МОЖНО ЛИ КОНСТАТИРОВАТЬ

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ? 34

ОБЗОР

Г.А.Головина, В.К.Зафираки, Е.Д.Космачева

МЕДИКАМЕНТОЗНО ИНДУЦИРОВАННЫЙ СИНДРОМ УДЛИНЁННОГО ИНТЕРВАЛА QT 42

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

М.Р.Дишеков, Ф.Г.Рзаев, М.В.Горев, Ш.Г.Нардая, С.О.Ефремов, М.А.Абрамян

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕСКОЛЬКИХ ВАРИАНТОВ

ФАСЦИКУЛЯРНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ У ГРУДНОГО РЕБЁНКА

С ПОМОЩЬЮ КОМБИНИРОВАННОГО ФАРМАКО-ИНВАЗИВНОГО ПОДХОДА 53

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ю.В.Шубик, М.М.Медведев, М.А.Батунова, А.Е.Ривин

МЕСТО ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ В НОВЫХ РОССИЙСКИХ

РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО НАРУШЕНИЯМ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА 58

НОВОСТИ

ЦИКЛ ТЕМАТИЧЕСКОГО УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ «ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ

С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА

И ВРАЧА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ» 68

НЕКРОЛОГИ

ПАМЯТИ ЛЕОНИДА ВАЛЕНТИНОВИЧА РОЗЕНШТРАУХА 69

ПАМЯТИ ЭВАЛЬДА ОСКАРОВИЧА ГИМРИХА 70

CONTENT

EDITORIAL

A.Sh.Revishvili

NONINVASIVE ARRHYTHMIA MAPPING AND ABLATION - MYTH OR REALITY?	5
---	---

EDITOR'S CHOICE

**E.N.Mikhaylov, N.Z.Gasimova, S.A.Ayvazyan, E.A.Artyukhina, G.A.Gromyko,
E.A.Ivanitskii, G.V.Kolunin, A.N.Morozov, Sh.G.Nardaya, M.S.Rybachenko,
O.V.Sapelnikov, D.S.Lebedev**

FACTORS ASSOCIATED WITH THE EFFICACY OF ATRIAL FIBRILLATION RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION: OPINION OF THE SPECIALISTS WHO USE THE "ABLATION INDEX" MODULE.....	9
---	---

ORIGINAL ARTICLES

T.P.Gizatulina, L.U.Martyanova, T.I.Petelina, E.V.Zueva, N.E.Shirokov

GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15 AS AN INTEGRAL MARKER OF THE CLINICAL AND FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION	25
--	----

S.G.Kanorskii, V.P.Pavlovets

SACUBITRIL/VALSARTAN VERSUS CANDESARTAN IN WOMEN WITH HEART FAILURE RECEIVING ADJUVANT THERAPY FOR BREAST CANCER - IS THERE ANY ANTIARRHYTHMIC EFFECT?	34
--	----

REVIEW

G.A.Golovina, V.K.Zaphiraki, E.D.Kosmacheva

DRUG-INDUCED LONG QT SYNDROME.....	42
------------------------------------	----

CASE REPORT

M.R.Dishekov, F.G.Rzaev, M.V.Gorev, Sh.G.Nardaya, S.O.Efremov, M.A.Abramyan

SUCCESSFUL MANAGEMENT OF SEVERAL TYPES OF FASCICULAR VENTRICULAR TACHYCARDIAS IN AN 1-YEAR OLD GIRL USING A COMBINED PHARMACOLOGICAL AND INVASIVE APPROACH	53
--	----

GUIDANCE FOR PRACTITIONERS

Yu.V.Shubik, M.M.Medvedev, M.A.Baturova, A.E.Rivin

ROLE OF HOLTER MONITORING IN THE NEW RUSSIAN GUIDELINES FOR ARRHYTHMIAS AND CONDUCTION DISTURBANCES	58
--	----

NEWS

THE EDUCATION COURSE "THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH IMPLANTABLE CARDIAC RHYTHM MANAGEMENT DEVICES"	68
---	----

OBITUARIES

IN MEMORIAM OF LEONID V. ROSENSHTRAUKH	69
IN MEMORIAM OF EVALD O. GIMRIKH	70

<https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-5-8>

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА И АБЛАЦИЯ АРИТМИЙ - МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

А.Ш.Ревишвили

ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава РФ, Москва

В связи с публикацией обзора С.В.Королева и соавторов «Перспективы неинвазивной абляции желудочковых тахикардий у больных со структурной патологией сердца» («Вестник аритмологии» №2 за 2020 год) обсуждаются актуальные преимущества и недостатки стереотаксической радиоабляции аритмий.

Ключевые слова: неинвазивное картирование; стереотаксическая абляция; желудочковая тахикардия

Конфликт интересов: не заявляется

Рукопись получена: 26.08.2020 **Принята к публикации:** 29.08.2020

Ответственный за переписку: Амиран Шотаевич Ревишвили, E-mail: amirevi@mail.ru

Для цитирования: Ревишвили АШ. Неинвазивная диагностика и абляция аритмий - миф или реальность? *Вестник аритмологии*. 2020;27(3): 5-8. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-5-8>.

Информация и позиция, представленные в редакционной заметке отражают мнение автора и не обязательно совпадают с мнением редакции журнала «Вестник аритмологии».

NONINVASIVE ARRHYTHMIA MAPPING AND ABLATION - MYTH OR REALITY?

A.Sh.Revishvili

Vishnevsky National Medical Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

The Editorial paper is related to a recently published article "Prospects for non-invasive ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease" by Korolyev S. V. and co-authors in the Journal of Arrhythmology. Current advantages and problems of stereotactic radioablation are highlighted.

Key words: noninvasive mapping; stereotactic ablation; ventricular tachycardia

Conflict of Interests: nothing to declare

Received: 26.08.2020 **Accepted:** 29.08.2020

Corresponding author: Amiran Revishvili, E-mail: amirevi@mail.ru

For citation: Revishvili ASh. Noninvasive arrhythmia mapping and ablation – myth or reality? *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3): 5-8. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-5-8>.

Opinion and positions stated in the Editorial paper are expressed by the author, and not necessarily coincide with the opinions of the Journal Editorial board.

В 1968 году W.Sealy и коллеги из Дьюкского университета (США) первыми в условиях искусственного кровообращения выполнили успешную операцию по устранению правостороннего дополнительного предсердно-желудочкового соединения («пучка Кента») у пациента с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (синдром WPW) [1]. Важно подчеркнуть, что предварительно электрофизиологи провели поверхностное многоканальное изопотенциальное картирование (150 электродов) и получили подтверждение о наличии у пациента правостороннего бокового предвозбуждения желудочков, что характеризовалось наличием Δ -волны на традиционной электрокардиограмме. Данная кардиохирургическая операция на открытом сердце впервые объединила кардиологов, электрофизиологов и кардиохирургов, что позволило радикально устранить - «пересечь пучок электронов», как писал W.Sealy, и излечить молодого пациента от частых пароксизмов

наджелудочковых тахикардий. В течение 25 лет хирургическое лечение аритмий являлось основным методом радикального устранения наджелудочковых и желудочковых тахикардий.

В начале 80-х, сначала используя метод фулгурации, а затем в 90-х годах прошлого столетия, с внедрением метода радиочастотной абляции (РЧА) инвазивные электрокардиофизиологи осуществили прорыв в области катетерной диагностики (электрофизиологическое исследование) механизмов аритмий, и как следствие их эффективной РЧА, включая фибрилляцию предсердий (ФП) и желудочковые тахикардии (ЖТ). Наступила эра катетерной абляции аритмий, как метода выбора в лечении подавляющего большинства тахикардий, что подтверждают и последние клинические рекомендации [2].

Однако, отдаленная эффективность однократных процедур РЧА или криоабляции легочных вен и левого

предсердия не превышает 20-40% у пациентов с длительно персистирующими формами ФП. Эффективность РЧА «ишемических» ЖТ в сроки до 12 месяцев после процедуры не превышает 50% и сопровождается достаточным количеством серьезных осложнений (от 6 до 15%) и послеоперационной летальностью от 2 до 10% [3].

В 2008 году S.Soltys и соавт. одними из первых использовали стереотаксическую радиоабляцию при лечении больного с саркомой сердца [4], что наряду с экспериментальными исследованиями группы A.Sharma [5] по радиоабляции предсердий послужили триггером для начала большого числа экспериментальных и небольших серий клинических исследований в области экстракорпоральной стереотаксической радиоабляции аритмий (Stereotactic Arrhythmia Radioablation - STAR).

При стереотаксической лучевой терапии используется дозированное наружное ионизирующее облучение биологического объекта с наведением луча в режиме 3-5 D. Стереотаксическая лучевая терапия широко используется для лечения опухолей мозга, а в последние годы, с внедрением методов контроля (gating) дыхательных движений грудной клетки, а также компьютерной томографической (КТ) реконструкции и контроля положения зоны облучения, эффективно используется для радиоабляции экстракраниальных новообразований и метастазов. STAR становится новым направлением в неинвазивной абляции и, прежде всего, жизнеугрожающих ЖТ.

Параллельно, в 2008-2010 годах нами были опубликованы первые клинические результаты применения оригинальной системы неинвазивного многоканального компьютерного картирования (система Amyscard, РФ) для эндо- и эпикардиальной топической диагностики предсердных и желудочковых аритмий [6]. Данная система неинвазивного картирования разрабатывалась для последующей инвазивной, а в перспективе и неинвазивной абляции аритмий сердца.

Следующим этапом или возможно вехой в разработке новых методов лечения аритмий, после 25-летнего «господства» катетерной абляции, стала работа P.Cuculich и соавт., опубликованная в журнале *N Engl J Med* в 2017 году [7]. Авторам, с помощью неинвазивного картирования (ECGI) и STAR удалось провести эффективное лечение желудочковых аритмий у 5-ти больных. В сроки до 6 месяцев число эпизодов ЖТ уменьшилось с 6577 до 4. Учитывая, что это были больные с резко сниженной фракцией выброса левого желудочка, частыми и рефрактерными к антиаритмической терапии и РЧА желудочковыми аритмиями, публикации и доклады P.Cuculich на международных конференциях способствовали дальнейшему расширению клинических исследований в области неинвазивной абляции аритмий.

В нескольких клиниках мира, где имелись стереотаксические радиоабляционные установки, работающие от линейных ускорителей, которые ранее использовались для лечения онкологических больных, они были применены для лучевой абляции жизнеугрожающих ЖТ [8]. Этические комитеты и FDA дали разрешения на проведение исследовательских работ в ряде клиник США. В I/II фазе проспективного исследова-

ния C.Robinson, P.Cuculich и соавт. использовали неинвазивную радиоабляцию сердца (ENCORE-VT), где в диагностическом плане впервые была использована методика ECGI, КТ, контрастное магнитно-резонансное томографическое исследование, позиционно-эмиссионная томография для локализации зон фиброза и «электрического» выхода (exit-point) ЖТ из этой зоны. Именно в эту зону интереса проводили лучевые воздействия с помощью системы Varian TrueBeam и Edge. Доза облучения составила 25 Гр, среднее время воздействия 15,3 мин (5,4 - 32,3 мин). Лучевые осложнения выявлены у 10,5% пациентов, включая перикардит и пневмонит, которые были успешно пролечены медикаментозно. У 94% пациентов уменьшилось число желудочковых экстрасистол (ЖЭ) и ЖТ, а уровень снижения числа ЖТ более 75% был достигнут у 89% больных. Выживаемость в этой крайне тяжелой группе больных (фракция выброса левого желудочка менее 25%) к 6 месяцу после процедуры составила 89%, через 12 месяцев - 72% [8]. В выступлении на съезде HRS в 2020 году C.Robinson отметил, что в сроки до 2-х лет выживаемость в этой группе больных составила 52%. В 3-х случаях возникли отдаленные осложнения (через 24 месяца): перикардит, пневмонит и фистула между пищеводом и предсердием, что потребовало хирургического вмешательства.

В обзоре С.В.Королёва и соавт., опубликованном в «Вестнике аритмологии» был представлен подробный анализ методов лучевой абляции ЖТ у больных со структурной патологией сердца [9]. В анализ включены 54 клинических случая STAR ЖТ и ЖЭ выполненных в 9 клиниках мира с использованием стереотаксических устройств для лучевой терапии (CyberKnife, Gamma Knife, Varian) с эффективностью 90% (уменьшение числа эпизодов ЖТ и ЖЭ по данным холтеровского мониторирования, результатам опросов имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и систем ресинхронизирующей терапии с функцией дефибрилляции (CRT-D)).

Результаты, безусловно, обнадеживали, если бы не публикация в журнале *Heart Rhythm* в августе 2020 года статьи C.Gianni и A.Natale по радиоабляции желудочковых тахикардий у 5 пациентов, 4 из которых перенесли операции на сердце и 100% - катетерную РЧА по «гомогенизации» аритмологического субстрата в левом желудочке сердца [10]. Средняя фракция выброса левого желудочка составила $35 \pm 15\%$. Абляция в режиме STAR проводилась с помощью системы CyberKnife G4 с дозой облучения 25 Гр, средним временем воздействия 82 ± 11 минут и планируемым объемом облучаемого миокарда 143 ± 50 мл. Серьезных осложнений отмечено не было, а в сроки 12 ± 2 месяца умерло 2 пациента от прогрессирующей сердечной недостаточности. Возврат ЖТ был отмечен в 100% случаев в первый же год после операции. Я указал «возврат», а не рецидив, так как мы не имеем полных данных о топической диагностике и длине цикла «новых» форм ЖТ, включая «электрический шторм» ЖТ, который потребовал многократного срабатывания ИКД. Авторы пришли к заключению, что необходимо продолжить исследование, для того чтобы подтвердить или опровергнуть

неэффективность STAR ЖТ в использованном ими режиме радиоабляции, включая модель устройства для STAR терапии. Важно подчеркнуть, что R.Neuwirth и соавт., после радиоабляции ЖТ у 10 пациентов, отметили уменьшение общего числа (burden) эпизодов ЖТ на 87%, однако в средне-отдаленные сроки у 80% пациентов был отмечен возврат ЖТ [11].

После публикации C.Gianni и соавт. в медицинской печати появился «скепсис» о возможности широкого внедрения STAR в клиническую практику [12]. В этой связи, необходимо дать анализ двух подходов к радиоабляции ЖТ. В исследованиях P.Cuculich и соавт. и C.Gianni и соавт. были применены разные методы электрофизиологического картирования сердца и определения зон фиброза в левом желудочке. Хотя и доза облучения была одинаковой - 25 Гр, но в одном исследовании использовалась система Varian Edge и TrueBeam, а во втором - Accuray CyberKnife с софтом Cardio Plan (Cyber Heart, США). Абсолютно разные объемы облучения миокарда были в первом исследовании - 25 мл [8] и во втором - 145 мл. [10]. Отличалось и среднее время воздействия в среднем 15 и 82 минут, соответственно. Отличались также и системы «стабилизации» пациента, дыхания и сокращений сердца, КТ или рентгеновского контроля зон облучения. При применении систем радиоабляции, работающих с линейными ускорителями типа Varian, крайне важна стабилизация зоны радиоабляции. В то время как система CyberKnife не требует «жесткой» иммобилизации пациента, что увеличивает время облучения и обуславливает более гетерогенное распределение эффективной дозы облучения в зоне воздействия, а также требует установки внутренней метки (временного электрода) для точного наведения системы. По данным G.Weidlich и соавт., более дискретным, с меньшими коллатеральными повреждениями органов и тканей из 4-х известных линейных ускорителей: Accuray - CyberKnife, Varian - TrueBeam, Electa - Infinity и Varian - Edge, является установка Accuray - CyberKnife [13].

Так как остается много нерешенных вопросов в радиоабляции ЖТ, в частности: исключение коллатеральных повреждений органов, клапанов сердца, коронарных артерий и др., O.Blanc и соавт., начали проспективное мультицентровое исследование по радиоабляции ЖТ. В исследование будет включено 30 пациентов с ЖТ рефрактерных к антиаритмической терапии и имплантированными ИКД/CRT-D. Через 12 месяцев авторы оценят количество пароксизмов стабильных ЖТ, количество срабатываний ИКД и качество жизни пациентов [14].

К сожалению, клинического опыта радиоабляции устьев легочных вен и левого предсердия у больных с ФП недостаточно для публикации в ведущих медицинских журналах, хотя ФП является наиболее распространенной формой тахикардии, которая выявляется у 1,5% населения планеты. В экспериментальных исследованиях было показано, что удаётся электрически изолировать правую верхнюю легочную вену и отделы задней стенки левого предсердия, которые не прилегают к пищеводу, венечным артериям, бронхам и другим структурам корня легкого [5]. В 2016 году P.Zei и соавт. провели абляцию устьев легочных вен и задней стенки левого предсердия у 2-х пациентов с ФП на установке Accuray CyberKnife без удовлетворительных промежуточных результатов [16].

Таким образом, на сегодняшний день единственным клиническим приоритетом в радиоабляции (STAR) являются ЖТ. Для ответа на этот вопрос о высокой эффективности новой неинвазивной технологии абляции ЖТ необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований у больных с ишемической и неишемической кардиомиопатией, которые позволят ответить на многие нерешенные на сегодняшний день проблемы: 1) определение необходимой и достаточной зоны абляции клинически значимой ЖТ (КТ, магнитно-резонансное томографическое исследование, позиционно-эмиссионная томография, ECGI); 2)

минимизация или исключение коллатеральных повреждений при радиоабляции сердца; 3) определение дозы лучевой энергии (25 Гр или больше) при клиническом применении технологии STAR; 4) компенсация дыхательных движений и колебаний сердца для повышения эффективности и гомогенизации зоны облучения с формированием небольшого, но 100% фиброзного поля в зоне аритмогенеза.

На многие из этих вопросов будут получены ответы в ближайшие 2-3 года. Проведенные нами совместно с ФГБУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко» МЗ РФ экспериментальные исследования на свиньях показали возможность и безопасность

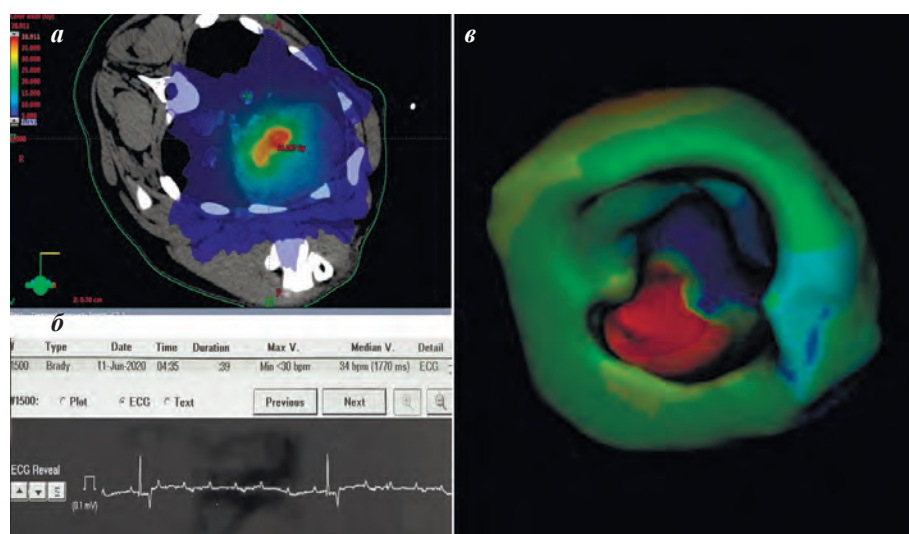


Рис. 1. Неинвазивная абляция аритмий: а - распределение доз при радиоабляции атриовентрикулярного (АВ) узла и пучка Гиса в эксперименте, б - данные с имплантированного устройства после радиоабляции АВ соединения и пучка Гиса (АВ блокада III ст.), в - изохронное картирование при эндокардиальном расположении левожелудочковой аритмии.

радиоабляции миокарда и, в частности, в создании полной атриовентрикулярной блокады (рис. 1а, б). Мы уверены, что неинвазивное многоканальное компьютерное картирование также является залогом успеха, так как позволяет с высокой степенью точности (7-10 мм) определить аритмогенную зону в желудочках сердца (рис. 1в).

Несмотря на то, что «важным моментом остается и то, что в период начального развития такой технологии лечения увеличивается трудоемкость процедуры...» (цитата из обзора С.В.Королева и соавт. [9]), считаю что аритмологи и радиологи должны продолжить исследования в данном направлении для

того, чтобы в ближайшие годы завершить вечный цивилизационный «круг» (re-entry), который лежит не только в основе механизмов аритмий, но и в основе человеческих и профессиональных отношений, что позволит и далее объединять специалистов в области хирургии открытого сердца - торакоскопической абляции - катетерной радиочастотной или криоабляции - неинвазивной радиоабляции аритмий. Все эти направления должны существовать как составные части одной специальности - аритмологии. Если эти принципы будут реализованы в практическом плане, то ответ на вопрос о возможности неинвазивной абляции аритмий может стать реальностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cobb FR, Blumenschein CD, Sealy WC, et al. Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*. 1968;38(6): 1018-1029. DOI: 10.1161/01.cir.38.6.1018.
2. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019;16: 66-93. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
3. Cronin EM, Bogun FM, Peichl P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace*. 2019;00:1-147. DOI: 10.1093/europace/euz132.
4. Soltys S, Kalani M, Chesier S, et al. Stereotactic radiosurgery for a cardiac sarcoma: a case report. *Technol Cancer Res Treat*. 2008;7: 363-366. DOI: 10.1177/153303460800700502.
5. Sharma A, Wong D, Weidlich G, et al. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. *Heart Rhythm*. 2010;7(6): 802-810. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.02.010.
6. Revishvili A, Wissner E, Lebedev D, et al. Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system. *Europace*. 2015;17(8): 1282-1288 DOI: 10.1093/europace/euu339.
7. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R et al. Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med*. 2017;377: 2325-2336. DOI: 10.1056/nejmoa1613773.
8. Robinson C, Samson P, Moore K, et al. Phase I/II trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. *Circulation*. 2019;139(3): 313-321. DOI: 10.1161/circulationaha.118.038261.
9. Королев СВ, Троицкий АВ, Хабазов РИ и др. Перспективы неинвазивной абляции желудочковых тахикардий у больных со структурной патологией сердца. *Вестник аритмологии*. 2020;27(2): 40-44. [Korolov SV, Troitsky AV, Khabazov RI, et al. Prospects for non-invasive ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(2): 40-44 (In Russ)]. DOI:10.35336/va-2020-2-40-44.
10. Gianni C, Rivera D, Burkhardt JD, et al. Stereotactic arrhythmia radioablation for refractory scar-related ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2020;17(8): 1241-1248. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.02.036.
11. Neuwirth R, Cvek J, Knybel L, et al. Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular tachycardia. *Europace*. 2019;21: 1088-1095. DOI: 10.1093/europace/euz133.
12. Dewland TA, Wong AC, Gerstenfeld EP. Noninvasive ventricular tachycardia ablation: Should we apply the accelerator or the brake? *Heart Rhythm*. 2020;17(8): 1249-1250. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.04.003.
13. Weidlich GA, Hacker F, Bellezza D, et al. Ventricular Tachycardia: A Treatment Comparison Study of the CyberKnife with Conventional Linear Accelerators. *Cureus*. 2018;10(10): 3445. DOI:10.7759/cureus.3445.
14. Blanck O, Bode F, Vens M, et al. Radiosurgery for ventricular tachycardia: preclinical and clinical evidence and study design for a German multi-center multi-platform feasibility trial (RAVENTA). *Clinical Research in Cardiology*. 2020;6. DOI: 10.1007/s00392-020-01650-9.
15. Rothner L, Bellmann B, Lin T, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation: state of the art and future perspectives. *Cardiol Ther*. 2020;9(1): 45-58. DOI: 10.1007/s40119-019-00158-2.
16. Qian PC, Azpiri JR, Assad J, et al. Noninvasive stereotactic radioablation for the treatment of atrial fibrillation: First-in-man experience. *J Arrhythm*. 2020;36(1): 67-74. DOI: 10.1002/joa3.12283.

<https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-9-24>

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ РАДИОЧАСТОТНОЙ КАТЕТЕРНОЙ
АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: МНЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ, ПРИМЕНЯЮЩИХ
ТЕХНОЛОГИЮ «ИНДЕКС АБЛАЦИИ»

Е.Н.Михайлов¹, Н.З.Гасимова¹, С.А.Айвазян², Е.А.Артюхина³, Г.А.Громыко⁴, Э.А.Иваницкий⁵, Г.В.Колунин⁶, А.Н.Морозов⁷, Ш.Г.Нардая⁸, М.С.Рыбаченко⁹, О.В.Сапельников¹⁰, Д.С.Лебедев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия, ²ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, Нижний Новгород, Россия, ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского», Москва, Россия, ⁴ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневского», Москва, Россия, ⁵Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия, ⁶Тюменский кардиологический научный центр - филиал Томского НИМЦ, Россия, ⁷Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, Россия, ⁸ГБУЗ «23 Городская клиническая больница им. И.В.Давыдовского», Москва, Россия, ⁹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, ¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», Москва, Россия

В настоящем документе изложены обзор современных проблем и тенденций в катетерном лечении фибрилляции предсердий, анализ мнений специалистов об аспектах и параметрах радиочастотной абляции, полученных в ходе электронного опроса, а также подходов к повышению эффективности и безопасности радиочастотной катетерной абляции фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; радиочастотная абляция; параметры абляции; индекс абляции; экспертное мнение

Конфликт интересов: Е.Н.Михайлов заявляет о получении гонораров за лекции и консультации от «Биосенс Вебстер», «Берингер Ингельхайм», «Бостон Сайентифик», «Пфайзер»; Н.З.Гасимова заявляет о получении гонораров за консультации от «Биосенс Вебстер»; Е.А.Артюхина заявляет о получении гонораров за лекции, клинические исследования «Биосенс Вебстер», «Бостон Сайентифик», «Берингер Ингельхайм», «Медтроник», «Биотроник», «Абботт»; Г.А.Громыко заявляет о получении гонораров за лекции и консультации для «Биосенс Вебстер», «Байер», «Берингер Ингельхайм»; Д.С.Лебедев заявляет о получении гонораров за лекции и консультации от «Биосенс Вебстер», «Бостон Сайентифик», «Медтроник», «Биотроник»; остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Рукопись получена: 13.07.2020 **Исправленная версия получена:** 01.08.2020 **Принята к публикации:** 02.08.2020
Ответственный за переписку: Евгений Николаевич Михайлов, E-mail: e.mikhaylov@almazovcentre.ru

Финансовая поддержка: работа поддержана грантом Министерства образования науки Российской Федерации МД-2314.2020.7; частичная поддержка в виде информационного обеспечения и разработки опросника - ООО «Джонсон и Джонсон».

Для цитирования: Михайлов ЕН, Гасимова НЗ, Айвазян СА, Артюхина ЕА, Громыко ГА, Иваницкий ЭА, Колунин ГВ, Морозов АН, Нардая ШГ, Рыбаченко МС, Сапельников ОВ, Лебедев ДС. Факторы, ассоциированные с эффективностью радиочастотной катетерной абляции фибрилляции предсердий: мнение специалистов, применяющих технологию «Индекс Абляции». *Вестник аритмологии*. 2020;27(3): 9-24. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-9-24>.

FACTORS ASSOCIATED WITH THE EFFICACY OF ATRIAL FIBRILLATION RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION: OPINION OF THE SPECIALISTS WHO USE THE “ABLATION INDEX” MODULE
E.N.Mikhaylov¹, N.Z.Gasimova¹, S.A.Ayvazyan², E.A.Artyukhina³, G.A.Gromyko⁴, E.A.Ivanitskii⁵, G.V.Kolunin⁶, A.N.Morozov⁷, Sh.G.Nardaya⁸, M.S.Rybachenko⁹, O.V.Sapelnikov¹⁰, D.S.Lebedev¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia, ²«Volga Regional Medical Center» FMBA, Nizhny Novgorod, Russia, ³Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia, ⁴«3 Central Military Clinical Hospital. A.A. Vishnevsky», Moscow, Russia, ⁵Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia, ⁶Tyumen Cardiology Research Center - a branch of Tomsk Scientific and Technical Center, Russia, ⁷Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia, ⁸Davydovsky City Clinical Hospital 23, Moscow, Russia, ⁹Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of FMBA, Moscow, Russia, ¹⁰National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

This document provides an overview of current problems and trends in the catheter ablation of atrial fibrillation, summarizes the opinions of specialists, obtained during a web-based electronic survey, on aspects and parameters of radiofrequency ablation. The approaches on improving the efficacy and safety of radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation are provided.

Key words: atrial fibrillation; radiofrequency ablation; ablation parameters; ablation index; expert consensus

Conflict of Interests: E.N.Mikhaylov reports receiving speaker and consultation honoraria from Biosense Webster, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Pfizer; N.Z.Gasimova receiving speaker and consultation honoraria from Biosense Webster; E.A.Artyukhina reports receiving speaker honoraria from or participation in clinical trials sponsored by Biosense Webster, Boston Scientific, Boehringer Ingelheim, Biotronik, Medtronic, Abbott; G.A.Gromyko reports receiving speaker and consultation honoraria from Biosense Webster, Bayer, Boehringer Ingelheim; D.S.Lebedev reports receiving speaker and consultation honoraria from Biosense Webster, Boston Scientific, Medtronic, Biotronik; other authors declare no conflict of interests.

Received: 13.07.2020 **Corrected version received:** 01.08.2020 **Accepted:** 02.08.2020

Corresponding Author: Evgeny Mikhaylov, E-mail: e.mikhaylov@almazovcentre.ru

Financial support: This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education grant (Russian Federation President Grant) #MD-2314.2020.7; and was partially supported by «Johnson and Johnson» LLC in a form of information management and questionnaire development.

For citation: Mikhaylov EN, Gasimova NZ, Ayvazyan SA, Artyukhina EA, Gromyko GA, Ivanitskii EA, Kolunin GV, Morozov AN, Nardaya ShG, Rybachenko MS, Sapelnikov OV, Lebedev DS. Factors associated with the efficacy of atrial fibrillation radiofrequency catheter ablation: opinion of the specialists who use the "Ablation Index" module. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3): 9-24. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-9-24>.

В российской популяции фибрилляция предсердий (ФП) встречается у 6,7% лиц старше 55 лет и ассоциирована с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых осложнений и от всех причин [1]. Клиническая и социальная значимость ФП определяется 5-кратным увеличением риска развития сердечной недостаточности (СН), 5-7-кратным увеличением риска развития инсульта и 2-кратным увеличением сердечно-сосудистой смертности [2].

Выделяют следующие основные направления в лечении ФП: контроль над симптомами, снижение риска тромбоэмболических осложнений, профилактика развития СН, повышение качества жизни. Для достижения этих целей применяются следующие подходы: стратегия контроля ритма и профилактика рецидивов, стратегия контроля частоты, антикоагулянтная терапия, оптимизация медикаментозной терапии основного и сопутствующих заболеваний.

Антиаритмическая терапия (ААТ) для контроля ритма и профилактики рецидивов ФП зачастую ограничена, ассоциирована с побочными эффектами и малоэффективна. При этом катетерная абляция (КА) пароксизмальной и непароксизмальной ФП по данным рандомизированных и нерандомизированных мультицентровых исследований приводит к более высокой частоте сохранения синусового ритма, ассоциирована с улучшением показателей качества жизни [3, 4], а также со снижением количества повторных госпитализаций и более низкой смертностью у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка [5, 6].

В Российской Федерации выполняется около 8.000-10.000 КА ФП в год, что вносит довольно значимый вклад в европейскую статистику. Однако эти цифры все еще далеки от истинной потребности в

катетерном лечении ФП [7]. При этом следует учитывать, что от 10 до 20% катетерных абляций приходится на долю повторных вмешательств вследствие рецидивов аритмии [6, 8].

Выделяют несколько модифицируемых клинических факторов, влияющих на эффективность катетерной абляции ФП: ожирение, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), артериальная гипертензия (АГ), прием алкоголя. Успешная профилактика рецидивов ФП заключается не только в элиминации триггера в устьях легочных вен (ЛВ) и/или модификации аритмогенного субстрата в левом предсердии (ЛП) путем катетерной абляции, но и в модификации факторов риска рецидива.

Несмотря на наличие официальных документов профессиональных сообществ, обобщающих рекомендации в области катетерного лечения ФП, постоянно обновляющиеся научные данные и быстрый прогресс технологий абляции ФП стимулируют освещение отдельных аспектов лечения ФП в экспертных заключениях. Также представляется невозможным проведение рандомизированных контролируемых исследований по абсолютно всем аспектам интервенционного лечения ФП, что свидетельствует об актуальности предоставления мнения экспертов по отдельным вопросам.

Цель настоящего проекта - изучить мнение специалистов по радиочастотной катетерной абляции фибрилляции предсердий о факторах, способствующих повышению эффективности интервенционного лечения фибрилляции предсердий. Документ является обобщением мнений специалистов по радиочастотной катетерной абляции фибрилляции предсердий в России. Проект был запланирован во время очного совещания авторов документа 16 сентября 2019 г. Работа по данному проекту состояла из двух этапов.

Этап I. Обсуждение и формирование списка клинических аспектов, параметров радиочастотной (РЧ) КА и особенностей ведения пациентов, потенциально оказывающих влияние на результаты интервенционного лечения ФП (группа специалистов - авторы данной публикации). На основании результатов опубликованных работ и собственного клинического опыта авторами были согласованы следующие основные группы факторов, явно или потенциально влияющие на оцениваемую эффективность катетерной абляции ФП:

- клиническая характеристика пациентов, которым проводится абляция ФП (тип ФП, длительность анамнеза ФП, структурные изменения сердца, наличие СН, коморбидность и т.п.);
- подготовка пациентов к проведению катетерной абляции, в том числе антиаритмическая терапия до и во время абляции;
- ведение пациентов после проведения катетерной абляции, в том числе особенности антиаритмической терапии;
- опыт оператора, выполняющего катетерную абляцию;
- методика проведения катетерной абляции ЛВ;
- дополнительные технологические факторы, используемые при катетерной абляции ЛВ (тип катетера, программные настройки, автоматические модули);
- дополнительные абляции в левом/правом предсердии (вне ЛВ);
- метод и протокол регистрации рецидивов аритмии в послеоперационном периоде;
- критерии оценки рецидива аритмии.

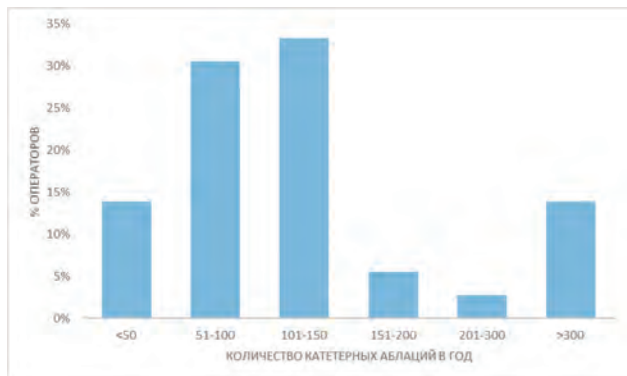


Рис. 1. Количество катетерных абляций фибрилляции предсердий, выполняемых специалистом в течение года.

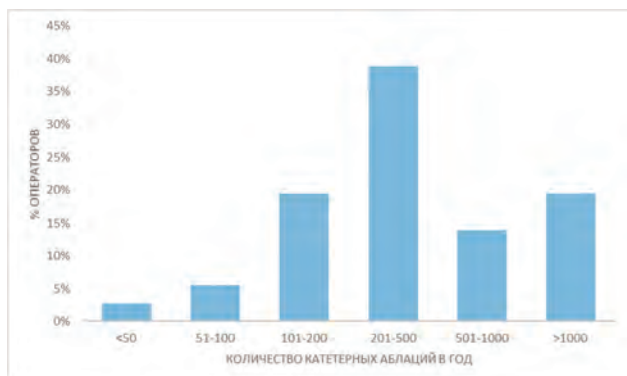


Рис. 2. Количество катетерных абляций фибрилляции предсердий, выполняемых в отделении специалиста в течение года.

Этап II. Интерактивный заочный добровольный опрос специалистов по списку подготовленных вопросов. Во второй этап приглашались специалисты, самостоятельно выполняющие РЧ КА ФП с применением технологии «Индекс Абляции» (Ablation Index, Biosense Webster, США). Интернет-опрос был сформулирован на базе ресурса Survey Monkey и состоял из 40 вопросов. После предоставления респондентом ответов на все вопросы интернет-опрос блокировался для повторного заполнения опросника по IP адресу. Полный список вопросов, размещенных в интернет-опроснике представлен в Приложении.

Характеристика респондентов интернет-опроса

Приглашение к участию в опросе было разослано 73 специалистам, работающим в клиниках Российской Федерации (10 субъектов) и Белоруссии (г. Минск). Ответы получены от 37 (51%) специалистов. Средний возраст респондентов составил $41,4 \pm 7,6$ лет (от 27 до 59 лет). Средний опыт выполнения катетерной абляции ФП составил $9,0 \pm 4,1$ лет. Ежегодное количество самостоятельно выполняемых катетерных абляций ФП операторами варьирует, при этом абсолютное большинство операторов выполняют значительный объем абляций (рис. 1). Помимо личного опыта операторов, важное значение имеет опыт клинического отделения в выполнении сложных катетерных абляций, так как это ассоциировано с эффективностью лечения и риском развития осложнений [9]. Респонденты настоящего опроса в большинстве случаев работают в клиниках с

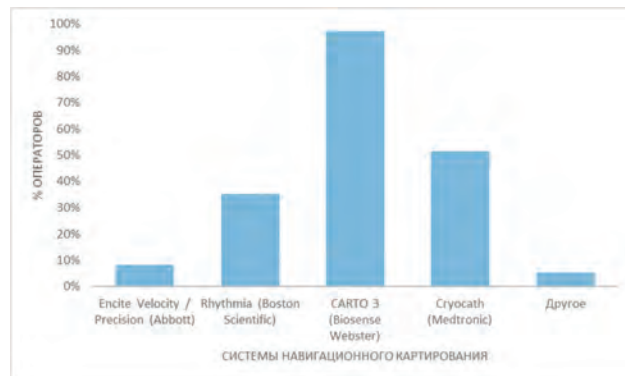


Рис. 3. Системы навигационного картирования и технология абляции, применяемые специалистами в повседневной практике.

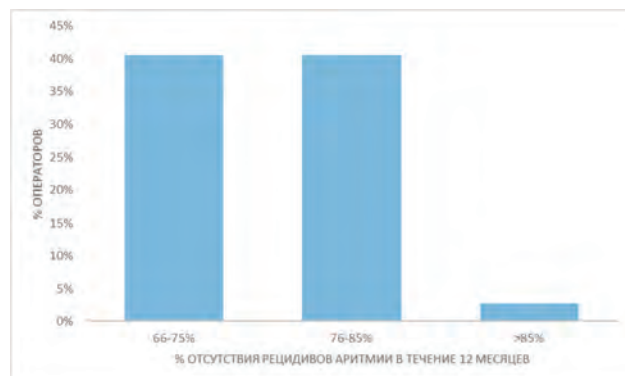


Рис. 4. Эффективность катетерной абляции пароксизмальной ФП по мнению респондентов (12 месяцев наблюдения, без антиаритмической терапии).

большим объемом катетерных аблаций ФП в год (рис. 2). Следует отметить, что абсолютное большинство респондентов в своей ежедневной практике применяют систему магнитного электроанатомического картирования CARTO (Biosense Webster, США) (рис. 3).

Клиническая характеристика пациентов, направленных на катетерную абляцию ФП

В 84% случаев респонденты согласились, что отбор пациентов является крайне важным этапом, предопределяющим исход катетерной аблации. Решение о направлении пациента на катетерную абляцию ФП должно быть принято коллегиально, с учетом предпочтений пациента, после информирования его о риске рецидива аритмии и риске неблагоприятных событий, ассоциированных с проведением катетерной аблации.

В крупных рандомизированных и наблюдательных исследованиях показано, что следующие характеристики ассоциированы с более благоприятным отдаленным эффектом аблации ФП: непродолжительный анамнез ФП, пароксизмальная форма аритмии, небольшие размеры ЛП, отсутствие структурной патологии сердца, неиндуцируемость аритмии, отсутствие рецидива в «слепом периоде» [10, 11]. В то время, как следующие клинические признаки и показатели аблации ассоциированы с более высокой частотой рецидивов аритмии: пожилой возраст, АГ, ожирение, СОАС, непароксизмальная ФП (в частности, длительно-существующая персистирующая), дилатация ЛП, фиброз ЛП, подтвержденный данными магнитно-резонансной томографии, фазированная РЧ абляция ФП (не применяется на территории России), дополнительные линейные абляции в ЛП, характер антиаритмической терапии [12-18]. Для прогнозирования риска рецидива аритмии были разработаны и прошли апробирование такие шкалы как CAAP-AF, APPLE, SUCCESS [19-21].

По мнению авторов настоящего документа, несмотря на широкие показания к проведению катетерной аблации ФП в официальных документах (наличие симптомной ФП, рефрактерной к антиаритмической терапии одним препаратом, или даже при отсутствии анамнеза медикаментозной антиаритмической терапии в некоторых группах пациентов) [22, 23] все же следует учитывать риски рецидива аритмии при направлении пациентов.

Пациентам с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) следует рекомендовать снижение массы тела перед проведением

катетерной аблации ФП, поскольку высокие значения ИМТ ассоциированы с большим риском рецидива аритмии после аблации [24]. Влияние ожирения было также изучено в исследовании ARREST-AF, где тактика контроля и агрессивного снижения массы тела привела к 5-кратному увеличению вероятности сохранения синусового ритма после КА ФП по сравнению с группой контроля [13]. Известно, что распространенность и прогрессирование ФП тесно связаны с СОАС, по большей части ввиду ремоделирования миокарда предсердий [14]. Наличие СОАС у пациентов с ФП хоть и повышает риск рецидива аритмии после КА, однако, своевременное назначение CPAP-терапии способствует увеличению частоты сохранения синусового ритма до уровня, сопоставимого с популяцией пациентов без СОАС [15]. АГ известный и независимый фактор как риска развития, так и риска рецидива ФП после аблации [16]. Пациенты с медикаментозно контролируемой гипертензией обладают таким же профилем риска рецидива ФП, как и пациенты без АГ. Хоть и исследования показывают снижение частоты рецидивов у пациентов с контролируемой АГ, влияние агрессивного снижения артериального давления, в том числе с использованием аппаратных методик лечения (ренальная денервация, стимуляция барорецепторов) на рецидив ФП после аблации до конца не изучено. Тем не менее, адекватный контроль уровня артериального давления значительно снижает риск больших сердечно-сосудистых событий, которые возникают как у пациентов с АГ, так и у пациентов с ФП [10]. Связь употребления алкоголя с развитием ФП после аблации известна [17], при этом изменения в предсердиях, вызванные токсическим влиянием алкоголя, ассоциированы с наличием триггеров ФП вне ЛВ. В вышеупомянутом исследовании ARREST-AF также было продемонстрировано, что модификация факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, включающая снижение потребления алкоголя менее 30 г в неделю, ассоциировано с уменьшением частоты рецидивов ФП [13].

Представление респондентов о современной эффективности аблации ФП

Эффективность однократной аблации ФП по Российским данным составляла 66% при наблюдении в течение одного года после вмешательства [12], что сопоставимо с общемировыми данными [25]. Однако, ввиду совершенствования технологий аблации и уве-

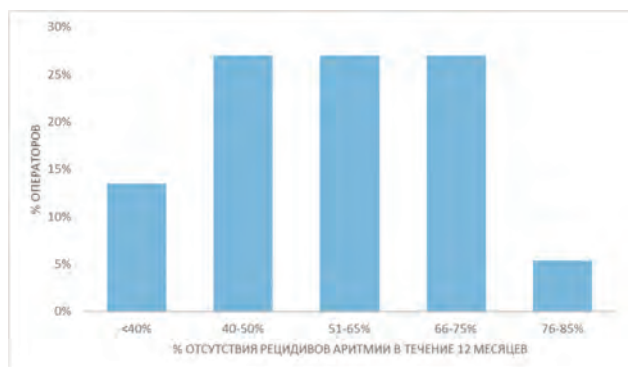


Рис. 5. Эффективность катетерной аблации персистирующей ФП по мнению респондентов (12 месяцев наблюдения, без антиаритмической терапии).

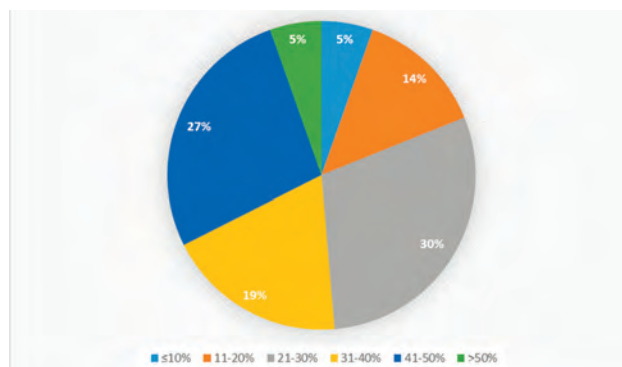


Рис. 6. Доля пациентов с непароксизмальной ФП, которым проводится абляция, в практике респондентов.

личения опыта проведения вмешательства, эффективность абляции продолжает расти [26, 27]. Одной из задач опроса была оценка предполагаемой эффективности катетерного лечения ФП самими операторами. Так, распределение предполагаемой эффективности катетерной абляции пароксизмальной и персистирующей ФП представлена на рис. 4 и 5, соответственно. В этом аспекте приводятся результаты опроса экспертов о предполагаемом отсутствии рецидивов аритмии при наблюдении в течение 12 месяцев после абляции без приема антиаритмической терапии. При этом доля пациентов с персистирующей ФП в среднем составляет 30-50% (рис. 6).

Мы считаем необходимым прокомментировать эти результаты. В регистре катетерной абляции ФП, в котором проводился сбор российских данных, эффективность абляции ФП с учетом и пароксизмальной и непароксизмальной ФП составила 66% [12], что сопоставимо с эффективностью при использовании других технологий [28]. В настоящем опросе эффективность абляции пароксизмальной ФП составляет 76-85% по мнению 40% респондентов. Эти значения могут отражать как реальную частоту отсутствия рецидивов аритмии при применении современных технологий (внедренных в практику после 2016 г), так и теоретическое предположение операторов, в меньшей степени основанное на тщательной регистрации всех рецидивов аритмии.

Что касается необходимости повторных катетерных абляций для сохранения синусового ритма, то, по мнению большинства респондеров, каждому пятому пациенту с пароксизмальной ФП требуется повторная абляция (рис. 7). В случае повторной КА персистирующей ФП распределение ответов оказалось более разнообразным: от 20 до 50% пациентам в практике респондеров могут потребоваться повторные вмешательства (рис. 8). Таким образом, необходимость в повторных катетерных абляциях ФП в России сопоставима с общемировыми данными [6], с большей потребностью в отношении пациентов с персистирующей ФП.

Ведение пациентов после абляции ФП

Принято считать, что в раннем периоде после катетерной абляции (первые 3 месяца) рецидивы аритмии возникают довольно часто (до 30-40% случаев), однако в большинстве случаев такие рецидивы самостоятельно проходят и далее не наблюдаются [29, 30]. Данное утверждение в настоящее время оспаривается

некоторыми авторами, поскольку риск поздних рецидивов у пациентов с ранним возобновлением аритмии довольно высокий и еще больше увеличивается при продлении наблюдения [31-33]. Считается, что ранние рецидивы могут быть обусловлены транзиторными изменениями в миокарде предсердий после абляции, а также «электрофизиологической памятью» предсердий вследствие длительного аритмического анамнеза [10, 34]. Для подавления ранних и отсроченных рецидивов аритмии в большинстве случаев назначается протекторная антиаритмическая терапия, что согласуется с международными и национальными клиническими рекомендациями [35]. Показано, что использование медикаментозной ААТ в период до трех месяцев после КА значительно снижает количество рецидивов, однако данная тактика выглядит не столь убедительной при наблюдении в течение 6-12 месяцев [36, 37]. В то же время, более новые исследования демонстрируют, что если у пациентов к концу первых трех месяцев не развивается рецидив аритмии, то использование ранее неэффективного антиаритмического препарата ассоциировано со снижением частоты предсердных тахикардий при длительном наблюдении [38]. Таким образом, польза от назначения или отмены ААТ после «слепого периода» на отдаленные результаты КА ФП неизвестны и требуют дальнейших исследований.

При этом интерес к повышению отдаленной эффективности абляции не останавливается только на изучении антиаритмической терапии. Известно, что при воздействии РЧ энергии на миокард предсердий возникают острые воспалительные изменения. В последнее время большой интерес представляет использование противовоспалительных препаратов в периоперационном периоде. Кратковременное применение глюкокортикостероидной терапии в периоперационном периоде связано со снижением ранних рецидивов аритмии (3 мес. после абляции), однако не эффективно для предотвращения поздних рецидивов при наблюдении до 24 месяцев [39]. Другим препаратом, применявшимся с целью подавления воспалительной реакции и снижения риска раннего возобновления ФП после хирургической абляции, является колхицин [40-42].

Помимо ААТ необходимо продолжение терапии сердечно-сосудистых заболеваний согласно соответствующим рекомендациям. Применение бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II,

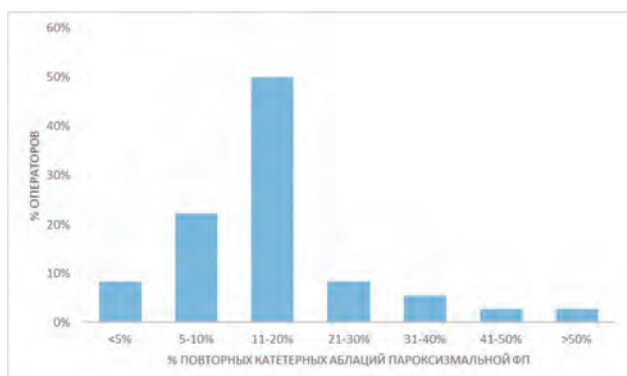


Рис. 7. Частота повторных катетерных абляций у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

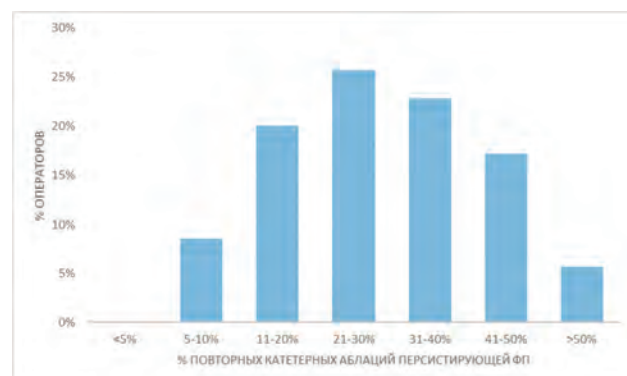


Рис. 8. Частота повторных катетерных абляций у пациентов с персистирующей формой ФП.

блокаторов минералкортикоидных рецепторов ассоциировано с обратным ремоделированием сердца и меньшим риском рецидива аритмии [10, 21, 43]. Соблюдение пациентами рекомендаций по модификации диеты, образа жизни (выполнение регулярных аэробных физических нагрузок), ограничение потребления алкоголя ассоциировано со снижением кардиоваскулярных рисков и снижением частоты рецидивирования ФП [13]. Абсолютное большинство респондентов (97%) указало на необходимость контроля приверженности рекомендаций по антиаритмической терапии и терапии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, модификации образа жизни у пациентов после катетерной абляции ФП, поскольку это значительно влияет на риск рецидива аритмии.

Методология РЧ катетерной изоляции ЛВ для лечения ФП

В нескольких недавних исследованиях показано, что при РЧ КА для изоляции ЛВ соблюдение следующих принципов ассоциировано с наибольшей эффективностью лечения пациентов за счет повышения трансмуральности и непрерывности создаваемых линий абляции вокруг ЛВ [44, 45]. Во время очного совещания экспертов с данными позициями были согласны все участники:

- соблюдение стабильности позиции катетера во время РЧ аппликации;
- соблюдение достаточной длительности аппликации в каждой точке;
- соблюдение минимально необходимой силы соприкосновения абляционного катетера с миокардом;
- расстояние между соседними точками аппликации РЧ током должно быть минимальным для предупреждения формирования «щели» электрического проведения между точками;
- нанесение РЧ аппликаций с достаточной мощностью и достаточной длительностью.

В то же время, минимальные пороговые значения приведенных параметров могут варьировать в зависимости от применяемых технологий, у различных пациентов и у различных операторов. Сочетание параметров с различными значениями может приводить к формированию линий некроза различной ширины, глубины и непрерывности. При опросе экспертов были выявлены различия в значениях следующих применяемых параметров изоляции ЛВ: мощности РЧ тока (рис.

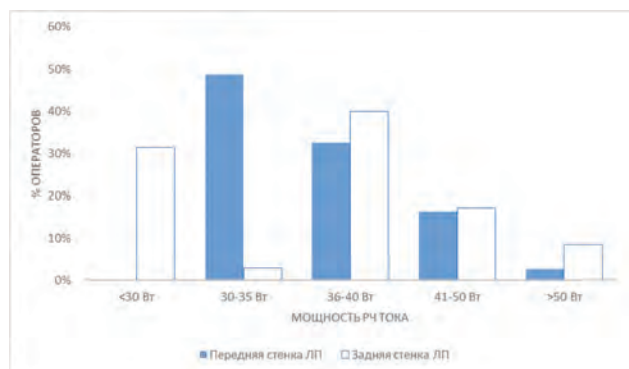


Рис. 9. Различия в применяемых значениях параметра мощность радиочастотного (РЧ) тока по передней и задней стенкам левого предсердия (ЛП).

9), длительности нанесения каждой РЧ аппликации (рис. 10), максимального расстояния между абляционными точками вокруг ЛВ, к которому стремятся операторы (рис. 11), ширина зоны изоляции вокруг устьев ЛВ - расстояние от устья до точек абляции (рис. 12).

Аспекты абляции: контроль контакта абляционного электрода со стенкой предсердия

До появления параметра «сила контакта» (СК) операторы при нанесении воздействия ориентировались по рентгенологическому изображению и/или полагались на собственные тактильные ощущения. Однако с появлением СК-чувствительных катетеров стало возможным измерять эти «ощущения» в реальном времени. При неизменяющихся значениях мощности РЧ тока и времени нанесения воздействия, размер повреждения увеличивается с увеличением силы контакта, чрезмерные значения СК ассоциированы с развитием «steam-pop»-эффекта и тромбозов в ЛП, а при одновременном контроле СК, мощности и длительности РЧ аппликации можно предсказать размер РЧ повреждения [10]. Использование СК в реальном времени продемонстрировало высокую острую и отдаленную эффективность абляции, уменьшение времени процедуры [46-48]. В исследованиях EFFICAS I и EFFICAS II была изучена практическая роль СК: стало известно, что при её минимальном значении повышается риск прорыва проведения в ЛВ. Были определены целевые значения СК и, связанного с ней, интеграла Сила-Время (Force-Time Integral, FTI) [49, 50]. Тем не менее, хотя СК является важной физической единицей, но ее использование не предоставляет никакой информации о количестве энергии, доставляемой непосредственно в миокард. Также в отдельных работах показано, что применение катетеров с контролем СК не привело к улучшению результатов абляции, а также может быть ассоциировано с большей частотой повреждения пищевода [51]. В мета-анализе 5 исследований было показано, что использование индекса абляции по сравнению с СК связано со снижением риска прорыва проведения в ЛВ в остром периоде после КА и низкой частотой предсердных аритмий при наблюдении в течение одного года [52].

Большинство экспертов отметили, что внедрение в практику катетеров с сенсором СК значительно улучшило результаты абляции по сравнению со стан-

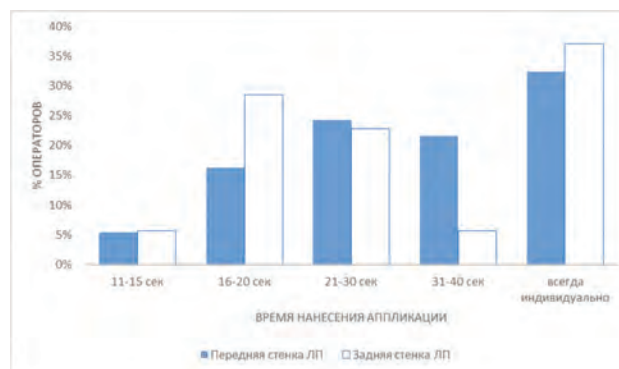


Рис. 10. Различия в применении параметра время нанесения аппликации по передней и задней стенкам левого предсердия (ЛП).

дартными катетерами (табл. 1). Один ответ «применение СК нанесло вред» остался без комментария, и мы не можем привести причину такого ответа.

Аспекты абляции: индекс абляции

Методика РЧ абляции с применением технологии Индекс абляции (Ablation Index, AI, Biosense Webster, США) была разработана с целью прогнозирования глубины повреждения миокарда при РЧ аппликации и стандартизации методики абляции для каждого оператора. Индекс абляции представляет собой интегральное произведение мощности, времени и силы контакта, и имеет линейную зависимость с размером РЧ повреждения в определенном диапазоне. Хотя значения стабильности катетера не учитываются в формуле, только аппликациям со стабильными показателями (диапазон в мм, время в секундах) присваиваются определенное значение индекса абляции. Индекс широко применяется в клинической практике и его более высокие значения ассоциированы с более высокой частотой сохранения синусового ритма [53-55]. Целевые значения Индекса определяются для каждого оператора индивидуально в среднем после 10 «ослепленных» процедур. Медианные значения Индекса подсчитываются для каждого сегмента ЛВ. Одно и то же значение Индекса может быть получено при различных значениях силы контакта, времени и мощности абляции.

Существуют значительные вариации в использовании технологии, адаптации разных параметров абляции для достижения сходного значения индекса, а также выраженный разброс в целевом значении индекса у разных операторов. Прогностическая способность

Индекса была показана в нескольких исследованиях: M.Das et al. продемонстрировали, что значение Индекса >480 для передней стенки и крыши ЛП и >370 для задней стенки ассоциировано с низкой вероятностью восстановления проведения при наблюдении в течение двух месяцев [56]. В исследовании OPTIMUM подобная эффективность была получена при значениях $AI \geq 450$ и ≥ 350 для передней и задней стенок, соответственно [55]. В исследованиях с использованием протокола абляции «CLOSE» применялось пороговое значение Индекса ≥ 550 для передней стенки ЛП и ≥ 400 для задней стенки ЛП [57]. Таким образом, разброс в значениях Индекса очевиден. Так как Индекс коррелирует с трансмуральностью РЧ повреждения, недостаточное значение Индекса может быть ассоциировано с высокой частотой восстановления проведения через линию абляции, а при слишком высоких его значениях увеличивается риск перегрева миокарда, коллатерального повреждения и перфорации миокарда. Оптимальные значения Индекса в настоящее время изучаются в многоцентровом проспективном регистре [58].

Большинство участников опроса отметили, что внедрение технологии расчета Индекса позволило улучшить результаты катетерной абляции ФП (табл. 2). Большинство экспертов ориентируются на следующие параметры индекса абляции: 400-500 для передней стенки ЛП и 350-450 для задней стенки ЛП (рис. 13).

Изоляция каждой ЛВ в отдельности или абляция «карины» между инсультальными венами

Ранее в некоторых научных исследованиях было показано, что область «карины» между верхней и нижней ЛВ может быть источником триггерных аритмий, индуцирующих и поддерживающих ФП [59, 60]. Также отмечалось, что с учетом вероятности восстановления электрического проведения через линии абляции проведение изоляции двух ЛВ с помощью одного круга абляции может быть ассоциировано с рецидивированием проведения сразу из двух ЛВ. Таким образом,

Таблица 1.

Мнения экспертов по поводу преимуществ СК-чувствительных катетеров

Варианты ответов	Частота ответа, %
Преимуществ нет	0
Небольшие преимущества по сравнению со стандартными катетерами для РЧ-абляции ФП	5,4
Существенные преимущества по сравнению со стандартными катетерами для РЧ-абляции ФП	40,5
Внедрение этой технологии в корне изменило практику катетерного лечения ФП и значительно улучшило результаты лечения	51,4
Нанесло вред	2,7

Примечание: здесь и далее РЧ - радиочастотная, СК - сила контакта, ФП - фибрилляция предсердий.

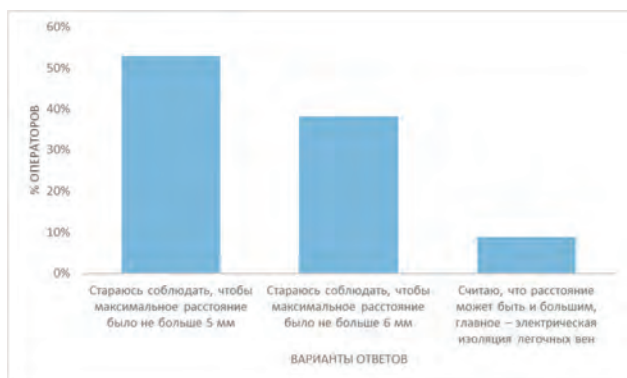


Рис. 11. Максимальное расстояние между точками абляции вокруг легочных вен, к которому стремятся операторы.

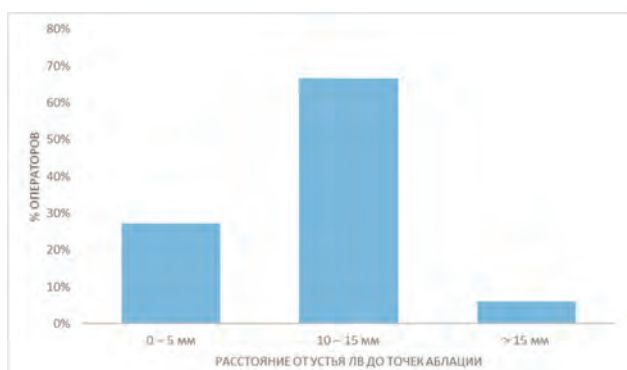


Рис. 12. Расстояние от устья легочных вен (ЛВ) до точек циркулярной абляции.

отдельная изоляция каждой ЛВ или рутинная абляция карины между верхними и нижними ЛВ может быть ассоциирована с меньшим риском восстановления проведения одновременно из двух ЛВ [61, 62]. В то же время, трансмуральное и непрерывное повреждение миокарда с помощью одной циркулярной линии воздействия вокруг двух ипсилатеральных ЛВ (верхней и нижней с одной стороны) должно быть достаточным для персистирующей блокады проведения сразу в двух ЛВ. Многие операторы отметили, что при проведении изоляции ЛВ по протоколу «CLOSE» [55] вероятность восстановления проведения через линию абляции минимизируется и необходимость рутинной абляции «карины» отпадает. Треть экспертов участвующих в опросе не выполняют абляцию «карины» в своей клинической практике. Мнения экспертов по поводу рутинной абляции между ипсилатеральными венами приведены в табл. 3.

Дополнительная абляция субстрата аритмии вне ЛВ

Ряд исследований показали связь возникновения и наличия ФП с электрическим и структурным ремоделированием ЛП [63, 64]. Исходя из этого, на основании данных магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием гадолинием, группой авторов во главе с N.F.Margouche была сформирована шкала градации степени фиброза ЛП UTAH. Согласно

Таблица 2.

Преимущества применения программных модулей стандартизации РЧ-аппликаций и изоляции лёгочных вен (например, Ablation Index)

Варианты ответов	Частота ответа, %
Преимущества нет	2,7
Небольшие преимущества по сравнению со стандартными катетерами для РЧ-абляции ФП	10,8
Существенные преимущества по сравнению со стандартными катетерами для РЧ-абляции ФП	56,8
Внедрение этой технологии в корне изменило практику катетерного лечения ФП и значительно улучшило результаты лечения	27
Нанесло вред	2,7

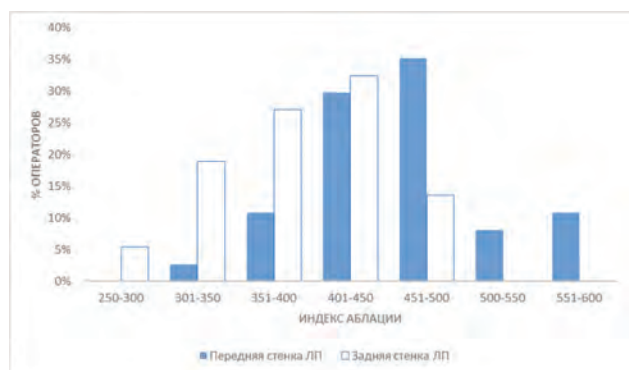


Рис. 13. Частота применения определенного значения индекса абляции среди респондеров.

шкале UTAH фиброз ЛП может быть минимальным, что соответствует UTAH I ($\leq 5\%$ площади миокарда ЛП), легким или UTAH II (от 5%-20%), умеренным или UTAH III (20-35%) и тяжелым или UTAH IV ($>35\%$) [65]. Участки фиброза миокарда могут быть косвенно обнаружены при определении амплитуды электрической активности предсердий. Так, при вольтажном картировании ЛП участки со сниженной амплитудой электрических потенциалов могут отражать наличие фиброза миокарда.

Известно, что наличие и выраженность электроанатомического субстрата отвечает за рецидив ФП после катетерной изоляции только ЛВ [66]. С другой стороны, эмпирические линейные абляции ЛП, в надежде модификации дополнительного субстрата аритмии, у пациентов с персистирующей ФП не приводят к улучшению удержания синусового ритма [67, 68]. При этом вольтаж-ориентированная РЧ модификация зон с низкой амплитудой сигнала ($<0,5$ мВ в трех близлежа-

Таблица 3.

Рутинное проведение линии абляции между ипсилатеральными венами

Варианты ответа	Частота ответа, %
Почти всегда выполняю	22
Иногда выполняю	46
Почти никогда не выполняю	32
Никогда не выполняю	0
Считаю вредной	0

Таблица 4.

Частота применения контроля температуры в пищеводе во время радиочастотной абляции

Варианты ответов	Частота ответа, %
Никогда	86,5
Редко	8,1
Принимаю решение индивидуально в каждом случае	2,7
Часто	2,7
Всегда	0

Таблица 5.

Частота использования методик острого контроля эффективности

Варианты ответов	Частота ответа, %
Стимулирую из легочных вен с диагностического электрода	60
Выполняю стимуляцию по точкам абляции	5,7
Ввожу АТФ (аденозин)	2,9
Комбинирую подходы	23
Другое	8,4

Примечание: АТФ - аденозинтрифосфат

щих точках) ассоциирована с высокими показателями свободы от аритмии после одной процедуры аблации у пациентов без антиаритмической терапии в течение одного года наблюдения и представляет собой персонализированный подход лечения ФП [69].

Единое мнение экспертов заключается в необходимости достижения полной электрической изоляции всех ЛВ при КА любой формы ФП. Относительно дополнительных аблаций возможного «субстрата» ФП вне ЛВ мнения разделились. Так, целесообразность катетерной аблации участков со сложными фракционированными электрограммами у некоторых пациентов (в основном, с персистирующей формой ФП) признается меньшинством специалистов (24%). При пароксизмальной ФП необходимость эмпирического выполнения линейных аблаций в ЛП отрицается почти всеми специалистами (94%). Индивидуализированная аблация/изоляция зон низкоамплитудной активности в ЛП признается целесообразной 30 из 37 (81%) экспертов во время первичной процедуры аблации.

Большинство респондентов считают, что при пароксизмальной ФП стратегия первичной катетерной аблации должна заключаться только в электрической изоляции ЛВ - 35/37 экспертов. При непароксизмальной ФП стратегия первичной катетерной аблации была распределена следующим образом:

- только изоляция ЛВ и кардиоверсия для восстановления синусового ритма - 31/37 специалистов;
- рутинная дополнительная модификация субстрата аритмии вне ЛВ - 8/37 специалистов;
- после изоляции ЛВ при неэффективности кардиоверсии или индукции ритмичных предсердных тахикардий комбинированный подход к аблации субстрата (поиск триггеров аритмии, линейные аблации) - 22/37 специалистов;
- индивидуальное решение о проведении дополнительных аблаций вне ЛВ у каждого пациента на основании клинических, эхокардиографических и электрофизиологических признаков (вольтажности ЛП) - 22/37 специалистов.

Аспекты безопасности: контроль температуры в пищеводе при аблации по задней стенке ЛП

При выполнении РЧ аблации существует риск нагрева передней стенки пищевода, расположенного за ЛП. Значимость данного осложнения варьирует от степени последующего повреждения слизистой оболочки пищевода, в наиболее тяжелых случаях может развиться крайне редкое, но катастрофическое осложнение - формирование пищеводно-предсердной фистулы.

Таблица 6.

Целесообразность стандартизации протокола аблации

Варианты ответов	Частота ответа, %
Обязательна	16,2
Скорее нужна	64,9
Скорее не нужна	16,2
Вредна	2,7

Мониторирование температуры в пищеводе используется для контроля уровня РЧ энергии, своевременного выявления потенциально опасного перегрева задней стенки ЛП и повреждения внесердечных структур и обладает высоким уровнем рекомендаций по мнению профессионального сообщества (Класс Па С-ЕО) [10]. При регистрации повышения температуры на датчике на 1-2 °С или до уровня 39-40 °С рекомендуется остановить подачу энергии. Однако, существуют технические сложности в использовании температурного датчика ввиду анатомических особенностей пищевода, что может дать ложное представление о безопасном РЧ воздействии. С другой стороны, прекращение подачи энергии приводит к низкой эффективности самой аблации. К тому же известны случаи развития пищеводных фистул даже при удовлетворительном контроле температуры [70]. Существуют различные типы температурных датчиков, отличающиеся по размеру, по количеству сенсоров, однако из-за низкой частоты возникновения осложнений, связанных с перегревом задней стенки ЛП оценить значимую эффективность датчиков, не представляется возможным. В Российской Федерации термоконтроль в пищеводе применяется достаточно редко по ряду причин. В целях предотвращения повреждения пищевода предлагались и другие подходы: активное охлаждение слизистой пищевода [71], механическое смещение пищевода управляемым зондом [72]. Эффективность и безопасность этих методик мало изучена. По данным настоящего опроса контроль температуры в пищеводе при аблации ФП очень редко применяется в Российской Федерации (табл. 4).

Контроль острой эффективности РЧ аблации

Существуют несколько общепринятых и рекомендованных методик оценки острой эффективности КА ФП, которые включают (1) ожидание 20 минут после достижения изоляции ЛВ для определения раннего восстановления проведения и оценки необходимости дополнительных аппликаций (Класс Па), (2) проведение теста с аденозином/АТФ (Класс Ib), а также электрическая стимуляция по точкам аблации и комбинирование методик [10]. Эффективность вышеперечисленных методик в отношении длительного удержания синусового ритма все еще остается сомнительной [73, 74]. Единого консенсуса между операторами в данном вопросе нет, и каждый оператор применяет или адаптирует ту или иную методику в соответствии с личным опытом. В нашем опросе операторы для оценки двунаправленной блокады проведения чаще применяют стимуляцию из ЛВ с помощью диагностических катетеров (табл. 5).

Анестезиологическое пособие и искусственная вентиляция легких при аблации ФП

В ряде исследований показано, что искусственная вентиляция легких на фоне глубокой анестезии ассоциирована с более стабильным положением аблационного катетера в каждой точке, что приводит к более сплошной линии некроза вокруг ЛВ [75]. Однако глубокая анестезия может быть ассоциирована с более высоким риском тяжелых осложнений, в частности, термическим повреждением пищевода [76]. Глубокая седация без искусственной вентиляции легких мо-

жет сопровождаться периодическим пробуждением пациента, произвольными вдохами, неритмичным дыханием, затрудняя стабильное позиционирование абляционного катетера. В проведенном опросе 6/37 операторов во время абляции ФП рутинно применяет глубокую седацию с искусственной вентиляцией легких, в то время как 23/37 экспертов рутинно используют легкую седацию во время РЧ изоляции ЛВ, при этом в 20% случаев может возникнуть необходимость более глубокой анестезии в связи с болезненностью абляции, длительностью процедуры или утомлением пациента.

Полная стандартизация РЧ изоляции ЛВ

Имеющийся разброс в значениях эффективности и безопасности КА ФП среди разных операторов и центров предопределяет значимость стандартизации протокола абляции [9, 77, 78]. Внедрение в практику протокола «CLOSE» [57] стало отправной точкой для стандартизации процедуры РЧ изоляции ЛВ, целью которой является воспроизводимость и достижение одинакового высокого уровня успешности абляции в руках разных операторов. Стандартизованный и оптимизированный подход к абляции с соблюдением непрерывности нанесения РЧ аппликации и достижением целевых значений индекса абляции (Ablation Index, AI, Biosense Webster, США) привели к надежной изоляции устьев ЛВ и были ассоциированы с острой и отдаленной эффективностью [79-81]. Большинство экспертов (81%) отмечают, что стандартизация методики изоляции ЛВ скорее нужна или даже обязательна для получения воспроизводимых и стабильных результатов лечения ФП (табл. 6).

Среди аргументов против тотальной стандартизации - ограничение возможности дальнейшего раз-

вития методики, поскольку изменение параметров воздействия с целью попытки дальнейших улучшений результатов будет ограничиваться принятыми протоколами вмешательства. Другим аргументом против полной стандартизации подхода к абляции является необходимость учета клинических особенностей аритмии и электрофизиологического ремоделирования миокарда предсердий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем документе представлен анализ мнений российских специалистов о факторах, влияющих на результаты катетерной абляции ФП. Представлено разнообразие используемых параметров РЧ изоляции ЛВ, подходов к дополнительной модификации аритмогенного субстрата предсердий. Следует обратить внимание, что проводился опрос специалистов, выполняющих РЧ КА для изоляции ЛВ, имеющих опыт работы с технологиями контроля силы контакта и Индекса абляции. Таким образом, мнение специалистов, в большей степени применяющих другие технологии абляции, не могло быть учтено в достаточном объеме. Такие направления, как стандартизация протокола абляции, стандартизация протокола антиаритмической терапии в постабляционном периоде требуют дальнейших исследований и оценки эффективности и безопасности в рандомизированных и/или наблюдательных многоцентровых исследованиях.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят всех специалистов, принявших участие в онлайн-опросе и предоставивших ценную информацию, обобщенную в данном документе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol.* 2020;17(2): 74-84. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.
2. Ouditayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 354: i4482. DOI: 10.1136/bmj.i4482.
3. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2) A Randomized Trial. *JAMA.* 2014 Feb 19;311(7): 692-700. DOI: 10.1001/jama.2014.467.
4. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon Ablation of Pulmonary Veins for Paroxysmal Atrial Fibrillation: First Results of the North American Arctic Front (STOP AF) Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Apr 23;61(16): 1713-23. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.064.
5. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(5): 417-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1707855.
6. Гасимова НЗ, Михайлов ЕН, Оршанская ВС и др. Обратное ремоделирование сердца после катетерной абляции фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология.* 2019;59(8S): 37-43 [Gasimova NZ, Mikhaylov EN, Orshanskaya VS, et al. Reverse remodelling of the heart after atrial fibrillation ablation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Kardiologiya.* 2019;59(8S): 37-43 (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2671.
7. Hindricks G, Camm J, Merkely B, et al. The EHRA White Book 2017. The current status of cardiac electrophysiology in ESC member countries. Available from URL https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EHRA/Publications/Documents/2017/ehra-white-book-2017.pdf.
8. Shah RU, Freeman JV, Shilane D, et al. Complications, Rehospitalizations, and Repeat Procedures After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(2): 143-149. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.068.
9. Cheung JW, Yeo I, Cheng E, et al. Inpatient hospital procedural volume and outcomes following catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020; 31(7):1-32 DOI: 10.1111/jce.14584.
10. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):e275-444. DOI:

- 10.1093/europace/eux274.
11. Pecha S, Ghandili S, Hakmi S, et al. Predictors of Long-term Success After Concomitant Surgical Ablation for Atrial Fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;29(3): 294-298. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2017.08.01.
12. Михайлов ЕН, Гасимова НЗ, Байрамова СА и др. Клиническая характеристика пациентов и результаты катетерной абляции фибрилляции предсердий в российской популяции: субанализ европейского регистра 2012-2016гг. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(7):7-15 [Mikhailov EN, Gasymova NZ, Bayramova SA, et al. Clinical characteristics of patients and results of catheter ablation in atrial fibrillation in Russia: subanalysis of the European registry 2012-2016. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(7): 7-15. (In Russ.)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-7-7-15.
13. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21): 2222-2231. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.028.
14. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2012;9(3): 321-327. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.10.017.
15. Li L, Wang Z-W, Jie Li, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace.* 2014; 16(9):1309-1314. DOI: 10.1093/europace/euu066.
16. Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, et al. Impact of Uncontrolled Hypertension on Atrial Fibrillation Ablation Outcome. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2015;1(3): 164-173. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.04.002.
17. Qiao Y, Shi R, Hou B, et al. Impact of alcohol consumption on substrate remodeling and ablation outcome of paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11): e002349. DOI: 10.1161/JAHA.115.002349.
18. Mikhaylov EN, Orshanskaya VS, Lebedev AD, Szili-Torok T, Lebedev DS. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation in patients with previous amiodarone-induced hyperthyroidism: a case-control study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2013;24(8): 888-893. DOI: 10.1111/jce.12140.
19. Winkle RA, Jarman JWE, Mead H, et al. Predicting Atrial Fibrillation Ablation Outcome: The CAAP-AF Score. *Heart Rhythm.* 2016;13(11): 2119-2125. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.07.018.
20. Kornej J, Hindricks G, Arya A, et al. The APPLE Score - A Novel Score for the Prediction of Rhythm Outcomes after Repeat Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169933. DOI: 10.1371/journal.pone.0169933.
21. Jud FN, Obeid S, Duru F, Haegeli LM. A novel score in the prediction of rhythm outcome after ablation of atrial fibrillation: The SUCCESS score. *Anatol J Cardiol.* 2019; 21(3): 142-149. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.76570.
22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37: 2893-962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
23. Ревিশвили АШ, Шляхто ЕВ, Сулимов ВА и др. Клинические рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий». Москва, 2017; 211 с. [Revishvili ASH, Shlyakhto EV, Sulimov VA, et al. Clinical practice guidelines: Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Moscow, 2017; 211 p.*
24. Glover BM, Hong KL, Dagres N, et al. Impact of Body Mass Index on the Outcome of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart.* 2019;105(3): 244-250. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313490.
25. Gianni C, Perez MV, Al-Ahmad A, Natale A. How to perform pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation. In Hands-on ablation experts' approaches second edition (Ed. Al-Ahmad A, Callans DJ, Hsia HH, Natale A, Oseroff O, Wang PJ). Minneapolis 2017: 135-145 ISBN 978-1-942909-17-0.
26. Duytschaever M, O'Neill M, Martinek M. Increasing the Single-Procedure Success Rate of Pulmonary Vein Isolation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* 2017;6(4): 217-221. DOI: 10.15420/aer.2017.38/1.
27. Della Rocca DG, Di Biase L, Tarantino N, et al. Single procedure success rate of radiofrequency catheter ablation of persistent atrial fibrillation results from a prospective, multicentre, observational registry. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020 75(11): 509. DOI: 10.1016/S0735-1097(20)31136-0.
28. Mikhaylov EN, Lebedev DS, Pokushalov EA, et al. Outcomes of cryoballoon ablation in high- and low-volume atrial fibrillation ablation centres: a Russian pilot survey. *BioMed Research International.* 2015;2015: 591603. DOI: 10.1155/2015/591603.
29. Joshi S, Choi AG, Kamath GS, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(10): 1089-1094. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2009.01506.x.
30. Andrade JG, Khairy P, Verma A, et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35: 106-116 (2012). DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03256.x.
31. Andrade JG, Khairy P, Macle L, et al. Incidence and significance of early recurrences of atrial fibrillation after cryoballoon ablation: insights from the multicenter Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (STOP AF) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(1):69-75. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000586.
32. Andrade JG, Khairy P, Macle L, et al. Incidence and significance of early recurrences associated with different ablation strategies for AF: a STAR-AF substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(12):1295-1301. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2012.02399.x.
33. Liang JJ, Dixit S. Early Recurrences During the Blanketing Period after Atrial Fibrillation Ablation. *J Atr Fibrillation.* 2018;10(5): 1726. DOI: 10.4022/jafib.1726.
34. Liang JJ, Dixit S, Santangeli P. Mechanisms and clinical significance of early recurrences of atrial arrhythmias after catheter ablation for atrial fibrillation. *World J Car-*

- diol.* 2016;8(11): 638-646. DOI: 10.4330/wjc.v8.i11.638.
35. Коробченко ЛЕ, Байрамова СА., Харац ВЕ и др. Динамика антиаритмической терапии после катетерной абляции фибрилляции предсердий: данные российской клинической практики в регистре ESC-EHRA. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(5):3874. [Korobchenko LE, Bayramova SA, Kharats VE et al. Antiarrhythmic drug therapy after atrial fibrillation ablation: data of the ESC-EHRA registry. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):3874. (In Russ.).] DOI:10.15829/1560-4071-2020-3874]doi:10.15829/1560-4071-2020-3874.
 36. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, et al. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J.* 2016;37(7): 610-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv501.
 37. Leong-Sit P, Roux J-F, Zado E, et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study): Six-Month Follow-Up Study *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(1): 11-4. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.955393.
 38. Duytschaever M, Demolder A, Philips T, et al. Pulmonary Vein Isolation With vs. Without Continued Antiarrhythmic Drug Treatment in Subjects With Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): Results From a Multicentre Randomized Trial. *Eur Heart J.* 2018;39(16): 1429-1437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx666.
 39. Yoo Ri Kim 1, Gi-Byoung Nam 2, Seungbong Han, et al. Effect of Short-Term Steroid Therapy on Early Recurrence During the Blanking Period After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(6): 1366-72. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002957.
 40. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation.* 2011;124(21): 2290-2295. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.
 41. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(18): 1790-1796. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.031.
 42. Deftereos S, Giannopoulos G, Efremidis M, et al. Colchicine for prevention of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: mid-term efficacy and effect on quality of life. *Heart Rhythm.* 2014;11(4): 620-628. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.02.002.
 43. Anné W, Willems R, Van der Merwe N, et al. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of atrial flutter: preventive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and diuretics. *Heart.* 2004; 90(9): 1025-1030. DOI: 10.1136/hrt.2003.023069.
 44. Whitaker J, Fish J, Harrison J, et al. MD. Lesion index-guided ablation facilitates continuous, transmural, and durable lesions in a porcine recovery model. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11: e005892. DOI: 10.1161/CIRCEP.117.005892.
 45. Chae S, Oral H, Good E, et al. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50: 1781-1787. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.044.
 46. Kimura M, Sasaki S, Owada S, et al. Comparison of lesion formation between contact force-guided and non-guided circumferential pulmonary vein isolation: a prospective, randomized study. *Heart Rhythm.* 2014;11: 984-91. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.03.019.
 47. Andrade JG, Monir G, Pollak SJ, et al. Pulmonary vein isolation using "contact force" ablation: the effect on dormant conduction and long-term freedom from recurrent atrial fibrillation - a prospective study. *Heart Rhythm.* 2014;11: 1919-24. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.07.033.
 48. Мамчур СЕ, Хоменко ЕА, Горбунова ЕВ и др. Качество контакта абляционного электрода с тканью при катетерной абляции фибрилляции предсердий в зависимости от опыта электрофизиолога. *Вестник аритмологии.* 2015;80:5-10 [Mamchur SE, Khomenko EA, Gorbunova EV, et al. Quality of contact of ablation electrode with tissue during catheter ablation of atrial fibrillation based on experience of operating electrophysiologists. *Journal of arrhythmia.* 2015;80:5-10].
 49. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, et al. Electrical Reconnection After Pulmonary Vein Isolation Is Contingent on Contact Force During Initial Treatment: Results From the EFFICAS I Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(2): 327-33. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000374.
 50. Kautzner J, Neuzil P, Lambert H, et al. EFFICAS II: Optimization of Catheter Contact Force Improves Outcome of Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Europace.* 2015;17(8): 1229-35. DOI: 10.1093/europace/euv057.
 51. Black-Maier E, Pokorney SD, Barnett AS. Risk of Atrioesophageal Fistula Formation With Contact Force-Sensing Catheters. *Heart Rhythm.* 2017 Sep;14(9):1328-1333. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.04.024.
 52. Pranata R, Vania R, Huang I. Ablation-index guided versus conventional contact-force guided ablation in pulmonary vein isolation - systematic review and meta-analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2019;19(4): 155-160. DOI: 10.1016/j.ipej.2019.05.001.
 53. Hussein A, Das M, Riva S, et al. Use of ablation index-guided ablation results in high rates of durable pulmonary vein isolation and freedom from arrhythmia in persistent atrial fibrillation patients. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2018;11: e006576. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006576.
 54. Philips T, Taghji P, El Haddad M, et al. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace.* 2018;20(FI_3): 419-427. DOI: 10.1093/europace/eux376.
 55. Lee SR, Choi EK, Lee EJ, et al. Efficacy of the optimal ablation index-targeted strategy for pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: the OPTIMUM study results. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019;55(2): 171-181. DOI: 10.1007/s10840-019-00565-4.
 56. Das M, Loveday JJ, Wynn GJ, et al. Ablation index, a novel marker of ablation lesion quality: prediction of pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study and regional differences in target values. *Europace.* 2017;19: 775-83. DOI: 10.1093/europace/euw105.

57. Taghji P, El Haddad M, Philips T, et al. Evaluation of a strategy aiming to enclose the pulmonary veins with contiguous and optimized radiofrequency lesions in paroxysmal atrial fibrillation: a pilot study. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018;4(1): 99-108. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.06.023.
58. Gasimova NZ, Kolunin GV, Artyukhina EA, et al. Prospective Registry of Atrial Fibrillation Ablation with the Ablation Index Technology: Rationale and Study Design. *Cardiology*. 2020; [article in press].
59. Valles E, Fan R, Roux JF, et al. Localization of Atrial Fibrillation Triggers in Patients Undergoing Pulmonary Vein Isolation: Importance of the Carina Region. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17): 1413-20. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.025.
60. Kumagai K, Naito S, Nakamura K, et al. ATP-induced Dormant Pulmonary Veins Originating From the Carina Region After Circumferential Pulmonary Vein Isolation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(5):494-500. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2009.01667.x.
61. Hussein A, Das M, Riva S, et al. Use of Ablation Index-Guided Ablation Results in High Rates of Durable Pulmonary Vein Isolation and Freedom From Arrhythmia in Persistent Atrial Fibrillation Patients The PRAISE Study Results. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11: e006576. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006576.
62. Squara F, Liuba I, Chik W, et al. Electrical Connection Between Ipsilateral Pulmonary Veins: Prevalence and Implications for Ablation and Adenosine Testing. *Heart Rhythm*. 2015 Feb;12(2):275-82. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.11.003.
63. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: Clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51: 1-11. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.026.
64. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya VS, Ho SY. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age. *J Am Coll Cardiol*. 2011: 2225-32. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.061.
65. Akoum N, Daccarett M, McGann C, et al. Atrial Fibrosis Helps Select the Appropriate Patient and Strategy in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. A DE-MRI Guided Approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22(1): 16-22. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01876.x.
66. Оршанская ВС, Каменев АВ, Белякова ЛА и др. Электроанатомический субстрат левого предсердия и его прогностическая ценность при определении риска рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной изоляции легочных вен. Результаты проспективного обсервационного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2017;8(148): 82-89 [Orshanskaya VS, Kamenev AV, Belyakova LA, et al. Left atrial electroanatomic substrate as a predictor of atrial fibrillation recurrence after circular radiofrequency pulmonary veins isolation. Observational prospective study results. *Russ J Cardiol*. 2017;8(148): 82-89. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-82-89.
67. Verma A, Jiang C-Y, Betts TR, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372: 1812-1822 DOI: 10.1056/NEJMoa1408288.
68. Mikhaylov E, Gureev S, Szili-Torok T, Lebedev D. Additional left atrial septal line does not improve outcome of patients undergoing ablation for long-standing persistent atrial fibrillation. *Acta Cardiologica*. 2010; 65(2): 153-160. DOI: 10.2143/AC.65.2.2047048.
69. Kircher S, Arya A, Altmann D, et al. Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a randomized study. *Europace*. 2017;20(11):1766-1775. DOI:10.1093/europace/eux310.
70. Vijayaraman P, Netrebko P, Geyfman V, et al. Esophageal Fistula Formation Despite Esophageal Monitoring and Low-Power Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2: e31-e33. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.883694.
71. Kuwahara T, Takahashi A, Okubo K, et al. Esophageal cooling with ice water does not reduce the incidence of esophageal lesions complicating catheter ablation of atrial fibrillation: randomized controlled study. *Europace*. 2014;16(6): 834-839. DOI: 10.1093/europace/eut368.
72. Koruth JS, Reddy VY, Miller MA, et al. Mechanical esophageal displacement during catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(2):147-154. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02162.x.
73. Letsas KP, Georgopoulos S, Efremidis M, et al. Adenosine-guided radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a metaanalysis of randomized control trials. *J Arrhythm*. 2017;33: 247-55.
74. Jiang K, Chen M, Yang B, et al. Intraprocedural endpoints to predict durable pulmonary vein isolation: a randomized trial of four post-ablation techniques. *Europace*. 2019; 1-9 DOI :10.1093/europace/euz301.
75. Di Biase L, Conti S, Mohanty P, et al. General Anesthesia Reduces the Prevalence of Pulmonary Vein Reconnection During Repeat Ablation When Compared With Conscious Sedation: Results From a Randomized Study. *Heart Rhythm*. 2011;8(3): 368-72. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.10.043.
76. Di Biase L, Saenz LS, Burkhardt DJ, et al. Esophageal Capsule Endoscopy After Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Documented Higher Risk of Luminal Esophageal Damage With General Anesthesia as Compared With Conscious Sedation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(2): 108-12. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.815266.
77. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111(9): 1100-5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000157153.30978.67.
78. Sairaku A, Yoshida Y, Nakano Y, et al. Who is the operator, that is the question: a multicentre study of catheter ablation of atrial fibrillation? *Europace*. 2016;18(9):1352-6. DOI: 10.1093/europace/euv424.
79. Solimene F, Lepillier A, De Ruvo E, et al. Reproducibility of acute pulmonary vein isolation guided by the ablation index. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42: 874-881. DOI: 10.1111/pace.13710.
80. Duytschaever M, Vijgen J, De Potter T, et al. Repro-

ducibility and acute efficacy of a standardized approach to isolate the pulmonary veins: results from multicenter VISTAX study. *European Heart Journal*. 2018, ehy566. P6227. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy566.P6227.

81. Stabile G, Lepillier A, De Ruvo E, et al.. Reproducibility of pulmonary vein isolation guided by the ablation index: 1-year outcome of the AIR registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020; 1-8. DOI: 10.1111/jce.14531.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ОНЛАЙН ОПРОСНИК ПО АСПЕКТАМ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

- Укажите, пожалуйста, Ваш возраст:
- Сколько лет Вы уже выполняете абляцию фибрилляции предсердий (ФП)?
- В моей клинической практике (практике моего отделения) эффективность катетерной абляции пароксизмальной ФП (однократная абляция, наблюдение 12 месяцев, отсутствие антиаритмической терапии) составляет:
 - <50%;
 - 51-65%;
 - 66-75%;
 - 76-85%;
 - >85%.
- В моей клинической практике (практике моего отделения) эффективность катетерной абляции персистирующей ФП (однократная абляция, наблюдение 12 месяцев, отсутствие антиаритмической терапии) составляет:
 - <40%;
 - 40-50%;
 - 51-65%;
 - 66-75%;
 - 76-85%;
 - >85%.
- В моей практике (практике моего отделения) доля пациентов с непароксизмальной ФП по отношению ко всем пациентам с аблацией ФП составляет:
 - ≤10%;
 - 11-20%;
 - 21-30%;
 - 31-40%;
 - 41-50%;
 - >50%.
- Количество катетерных аблаций ФП, выполненных мною в течение года:
 - <50;
 - 51-100;
 - 101-150;
 - 151-200;
 - 201-300;
 - >300.
- Количество катетерных аблаций ФП, выполняемых в моем отделении за год:
 - <50;
 - 51-100;
 - 101-200;
 - 201-500;
 - 501-1000;
 - >1000.
- Максимальное расстояние между абляционными точками вокруг легочных вен:
 - стараюсь соблюдать, чтобы максимальное расстояние было не больше 5 мм;
 - стараюсь соблюдать, чтобы максимальное расстояние было не больше 6 мм;
 - считаю, что расстояние может быть и большим, главное - электрическая изоляция легочных вен.
- Приблизительное расстояние от устья легочной вены до линии аблации:
 - 0-5 мм;
 - 10-15 мм;
 - >15.
- Предпочтительная, на мой взгляд, мощность РЧ тока при проведении аблации по передней стенке левого предсердия (ЛП):
 - <30 Вт;
 - 30-35 Вт;
 - 36-40 Вт;
 - 41-50 Вт;
 - >50 Вт.
- Предпочтительная, на мой взгляд, мощность РЧ тока при проведении аблации по задней стенке ЛП:
 - <25 Вт;
 - 25-29 Вт;
 - 30-35 Вт;
 - 36-40 Вт;
 - 41-50 Вт;
 - >50 Вт.
- Скорость орошения абляционного катетера при аблации по передней стенке ЛП:
 - <17 мл/мин;
 - 17-30 мл/мин;
 - >30 мл/мин.
- Скорость орошения абляционного катетера при аблации по задней стенке ЛП:
 - <17 мл/мин;
 - 17-30 мл/мин;
 - >30 мл/мин.
- Длительность аппликации в одной точке по передней стенке ЛП:
 - <5 с;
 - 6-10 с;
 - 11-15 с;
 - 16-20 с;
 - 21-30 с;
 - 31-40 с;
 - >41 с;
 - З. всегда индивидуально.
- Длительность аппликации в одной точке по задней стенке ЛП:
 - <5 с;
 - 6-10 с;
 - 11-15 с;
 - 16-20 с;
 - 21-30 с;
 - 31-40 с;
 - >41 с;
 - З. всегда индивидуально.
- Острый контроль изоляции легочных вен:

- А. использую многополюсный диагностический катетер (циркулярный или другой);
 Б. использую только аблационный катетер;
 В. считаю, что после аблации вокруг легочных вен контроль не нужен;
 Г. другое (укажите).
17. Дополнительный контроль аблации вокруг легочных вен:
 А. стимулирую из ЛВ с диагностического электрода;
 Б. выполняю стимуляцию по точкам аблации;
 В. ввожу АТФ (аденозин);
 Г. комбинирую подходы;
 Д. другое (укажите).
18. Выполняете ли Вы рутинную аблацию между ипсилатеральными венами (карина между верхней и нижней легочными венами справа и слева) для повышения эффективности аблации в целом?
 А. Почти всегда выполняю.
 Б. Иногда выполняю.
 В. Почти никогда не выполняю.
 Г. Никогда не выполняю.
 Д. Считаю вредной.
19. Целесообразна ли полная стандартизация (в масштабах страны) протокола аблации (мощность, длительность РЧ аппликации, стабильность позиции катетера, набор круговых и/или линейных воздействий)?
 А. Обязательна.
 Б. Скорее нужна.
 В. Скорее не нужна.
 Г. Вредна.
20. Целесообразно ли, на Ваш взгляд, рутинное проведение вольтажного картирования ЛП для выявления зон низкоамплитудной и/или фрагментированной активности (вне зависимости от индуцируемости ритмичной тахикардии или ФП) у пациентов с пароксизмальной ФП, помимо изоляции легочных вен?
 А. Обязательно.
 Б. Скорее нужно.
 В. Скорее не нужно.
 Г. Вредно.
21. У пациентов с пароксизмальной ФП в случае выявления зоны низкоамплитудной и/или фрагментированной активности (вне зависимости от индуцируемости ритмичной тахикардии или ФП).
 А. Нужно изолировать.
 Б. Скорее следует изолировать.
 В. Скорее не нужно изолировать.
 Г. Дополнительная аблация вредна.
22. Целесообразно ли, на Ваш взгляд, рутинное проведение вольтажного картирования ЛП для выявления зон низкоамплитудной и/или фрагментированной активности (вне зависимости от индуцируемости ритмичной тахикардии или ФП) у пациентов с персистирующей ФП, помимо изоляции легочных вен?
 А. Обязательно.
 Б. Скорее нужно.
 В. Скорее не нужно.
 Г. Вредно.
23. У пациентов с персистирующей ФП если выявлена зона низкоамплитудной и/или фрагментированной

- активности (вне зависимости от индуцируемости ритмичной тахикардии или ФП).
 А. Нужно изолировать.
 Б. Скорее следует изолировать.
 В. Скорее не нужно изолировать.
 Г. Дополнительная аблация вредна.
24. Выполняете ли Вы рутинно дополнительные аблации (линейные аблации, аблацию ганглионарных сплетений, аблацию CFAE) у пациентов с пароксизмальной ФП, помимо изоляции легочных вен?
 А. Никогда.
 Б. Редко.
 В. Принимаю решение индивидуально в каждом конкретном случае.
 Г. Часто.
 Д. Всегда.
25. Выполняете ли Вы рутинно дополнительные аблации (линейные аблации, аблацию ганглионарных сплетений, аблацию CFAE) у пациентов с персистирующей ФП, помимо изоляции легочных вен?
 А. Никогда.
 Б. Редко.
 В. Принимаю решение индивидуально в каждом конкретном случае.
 Г. Часто.
 Д. Всегда.
26. Применяете ли Вы рутинно глубокую седацию при катетерной аблации ФП?
 А. Никогда.
 Б. Редко.
 В. Принимаю решение индивидуально в каждом конкретном случае.
 Г. Часто.
 Д. Всегда.
27. Применяете ли Вы термоконтроль в пищеводе при РЧ-аблации по задней стенке ЛП?
 А. Никогда.
 Б. Редко.
 В. Принимаю решение индивидуально в каждом конкретном случае.
 Г. Часто.
 Д. Всегда.
28. Проводите ли Вы катетерную аблацию пароксизмальной ФП на фоне антиаритмической терапии IC или III классом препаратов?
 А. Никогда.
 Б. Редко.
 В. Принимаю решение индивидуально в каждом конкретном случае.
 Г. Часто.
 Д. Всегда.
29. Проводите ли Вы катетерную аблацию персистирующей ФП на фоне антиаритмической терапии IC или III классом препаратов?
 А. Никогда.
 Б. Редко.
 В. Принимаю решение индивидуально в каждом конкретном случае.
 Г. Часто.
 Д. Всегда.
30. Рекомендуете ли Вы пациентам модификацию

факторов риска сердечно-сосудистых осложнений перед проведением аблации ФП (нормализация массы тела, гликемии, АД, аэробные физические нагрузки, оптимизация терапии ХСН и т.д.)?

А. Никогда.

Б. Редко.

В. Принимаю решение индивидуально в каждом конкретном случае.

Г. Часто.

Д. Всегда.

31. В моей клинической практике (практике моего отделения) процент пациентов с исходной пароксизмальной ФП, которым требуются повторные аблации для достижения приемлемого клинического эффекта:

А. <5%;

Б. 5-10%;

В. 11-20%;

Г. 21-30%;

Д. 31-40%;

Е. 41-50%;

Ж. >50%.

32. В моей клинической практике (практике моего отделения) процент пациентов с исходной персистирующей ФП, которым требуются повторные аблации для достижения приемлемого клинического эффекта:

А. <5%;

Б. 5-10%;

В. 11-20%;

Г. 21-30%;

Д. 31-40%;

Е. 41-50%;

Ж. >50%.

33. Какие системы Вы используете в своей клинической практике (практике Вашего отделения) для лечения ФП?

А. Encite Velocity / Precision (Abbott).

Б. Rhythmia (Boston Scientific).

В. CARTO 3 (Biosense Webster).

Г. Cryocath (Medtronic).

Д. Другое.

34. Используете ли Вы в своей клинической практике (практике Вашего отделения) для аблации ФП катетеры с контролем силы контакта (например, Smart Touch)?

А. Никогда.

Б. Редко.

В. Принимаю решение индивидуально в каждом конкретном случае.

Г. Часто.

Д. Всегда.

35. Применяете ли Вы в своей клинической практике (практике Вашего отделения) программные технологии стандартизации РЧ аппликации и аблации ФП (например, Ablation Index)?

А. Применяю Ablation Index.

Б. Применяю LSI.

В. Применяю другое (укажите).

36. Значение Ablation Index по передней стенке ЛП в

Вашей клинической практике:

А. <300;

Б. 300-350;

В. 351-400;

Г. 401-450;

Д. 451-500;

Е. 500-550;

Ж. 551-600;

З. 601-650;

И. >650;

К. не применяю.

37. Значение Ablation Index по задней стенке ЛП в Вашей клинической практике:

А. <250;

Б. 250-300;

В. 301-350;

Г. 351-400;

Д. 401-450;

Е. 451-500;

Ж. 500-550;

З. 551-600;

И. 601-650;

К. >650;

Л. не применяю.

38. Какой процент операций по лечению ФП в Вашей клинической практике (практике Вашего отделения) выполняется с использованием технологии Ablation Index?

А. 0-20%.

Б. 20-40%.

В. 40-60%.

Г. 60-80%.

Д. 80-100%.

39. Насколько существенны, на Ваш взгляд, преимущества применения катетеров с контролем силы контакта для лечения ФП:

А. преимуществ нет;

Б. небольшие преимущества по сравнению со стандартными катетерами для РЧ-аблации ФП;

В. существенные преимущества по сравнению со стандартными катетерами для РЧ-аблации ФП;

Г. внедрение этой технологии в корне изменило практику катетерного лечения ФП и значительно улучшило результаты лечения;

Д. нанесло вред (просьба пояснить).

40. Насколько существенны, на Ваш взгляд, преимущества применения программных модулей стандартизации РЧ-аппликаций и изоляции лёгочных вен (например, Ablation Index):

А. преимуществ нет;

Б. небольшие преимущества по сравнению со стандартными катетерами для РЧ-аблации ФП;

В. существенные преимущества по сравнению со стандартными катетерами для РЧ-аблации ФП;

Г. внедрение этой технологии в корне изменило практику катетерного лечения ФП и значительно улучшило результаты лечения;

Д. нанесло вред (просьба пояснить).

<https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-25-33>

РОСТОВОЙ ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 КАК ИНТЕГРАЛЬНЫЙ МАРКЕР КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Т.П.Гизатулина, Л.У.Мартыанова, Т.И.Петелина, Е.В.Зуева, Н.Е.Широков

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Введение. Известно, что уровень ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) является независимым предиктором кардиоваскулярной и общей смертности, а также больших кровотечений. Поскольку GDF-15 экспрессируется широким арсеналом клеток в ответ на воспаление и миокардиальный стресс, представило интерес изучить, какие клинико-функциональные параметры в наибольшей степени ассоциируются с уровнем GDF-15 у пациентов с неклапанной ФП и сохранной фракцией выброса левого желудочка.

Цель. Изучение связи уровня GDF-15 в сыворотке крови с показателями клинико-функционального статуса и определение независимых предикторов уровня GDF-15 у пациентов с неклапанной ФП.

Материал и методы. Исследовано 87 пациентов с неклапанной ФП, средний возраст 56,9±9,2 лет. Проведены общеклиническое, эхокардиографическое и лабораторные исследования, включая глюкозу крови, высокочувствительный С-реактивный белок (в/ч СРБ), креатинин с определением скорости клубочковой фильтрации, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Уровень GDF-15 (пг/мл) в сыворотке крови определялся с помощью иммуноферментного анализа аналитическим набором Human GDF-15/MIC-1 ELISA» (BioVender, Чехия).

Результаты. Повышение уровня GDF-15 ассоциировалось с увеличением возраста, наличием и тяжестью артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, возрастанием риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, нарушениями углеводного и жирового обмена, возрастанием уровней в/ч СРБ и NT-proBNP, увеличением размеров правого и левого предсердий, признаками диастолической дисфункции левого желудочка и его структурным ремоделированием в виде эксцентрической гипертрофии. С помощью множественного линейного регрессионного анализа выявлены 2 независимых предиктора уровня GDF-15: возраст и уровень глюкозы крови натощак.

Заключение. GDF-15 проявляет себя как интегральный биомаркер ассоциированных с возрастом метаболических нарушений и структурно-функциональных изменений сердца, что открывает перспективы для дальнейшего изучения его прогностической значимости у пациентов с неклапанной ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; ростовой фактор дифференцировки 15; структурное ремоделирование левого желудочка; сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка

Конфликт интересов: не заявлен

Рукопись получена: 11.06.2020 **Исправленная версия получена:** 30.06.2020 **Принята к публикации:** 15.07.2020

Ответственный за переписку: Гизатулина Татьяна Прокопьевна, E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net

Для цитирования: Гизатулина ТП, Мартыанова ЛУ, Петелина ТИ, Зуева ЕВ, Широков НЕ. Ростовый фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинико-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3): 25-33. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-25-33>.

GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15 AS AN INTEGRAL MARKER OF THE CLINICAL AND FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

T.P.Gizatulina, L.U.Martyanova, T.I.Petelina, E.V.Zueva, N.E.Shirokov

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Introduction. Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) is known to be an independent predictor of cardiovascular and all-cause mortality, as well as major bleeding in patients (pts) with non-valvular atrial fibrillation (AF). Since GDF-15 is expressed by a wide array of cells in response to inflammation and myocardial stress, it is interesting to study which clinical and functional parameters are most associated with the level of GDF-15 in pts with non-valvular AF and preserved left ventricular ejection fraction.

Aim. To study the relationship of GDF-15 level in blood serum with parameters of clinical and functional status and to determine independent predictors of GDF-15 level in pts with non-valvular AF.

Material and methods. 87 pts with non-valvular AF were studied, with an average age of 56.9±9.2 years. A general clinical examination, echocardiography and laboratory tests were performed, including fasting serum glucose (mmol/l),

highly sensitive C-reactive protein (h/s CRP) (mg/l), creatinine level (mkmol/l) and subsequent calculation of glomerular filtration rate (ml/min/1.73m²), and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) (pg/ml). The level of GDF-15 (pg/ml) in blood serum was determined using an enzyme immunoassay with the help of the human GDF-15/MIC-1 ELISA analytical kit (BioVender, Czech Republic).

Results. The increase in the GDF-15 level was associated with ageing, ischemic heart disease, severity of arterial hypertension and heart failure, raising the risk of stroke, according to the scale CHA₂DS₂-VASc, disturbances of carbohydrate metabolism and obesity, increasing the levels h/s CRP and NT-proBNP, enlargement of the right and left atria, signs of diastolic left ventricular dysfunction and structural remodeling in the form of eccentric hypertrophy. Multiple linear regression analysis revealed 2 independent predictors of GDF-15 levels: age and fasting glucose.

Conclusion. GDF-15 appears as an integral biomarker of age-related metabolic disorders and structural and functional changes in the heart, which opens up prospects for further study of its prognostic significance in pts with non-valvular AF.

Key words: non-valvular atrial fibrillation; growth differentiation factor 15 (GDF-15); structural remodeling of left ventricle; heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

Conflict of Interests: nothing to declare

Received: 11.06.2020 **Corrected version received:** 30.06.2020 **Accepted:** 15.07.2020

Corresponding author: Tatyana Gizatulina, E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net

For citation: Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, Zueva EV, Shirokov NE. Growth differentiation factor 15 as an integral marker of the clinical and functional status of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3): 25-33. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-25-33>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной аритмией и ассоциируется с двукратным повышением риска смерти и пятикратным увеличением риска инсульта [1]. Поскольку распространение ФП в течение последних десятилетий носит характер эпидемии [2], поиск предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с ФП является актуальной задачей. В настоящее время в стратификации риска инсульта при неклапанной ФП применяется клиническая шкала CHA₂DS₂-VASc [3, 4], в то время как имеется масса подтверждений того, что оценки одних клинических факторов недостаточно для определения риска у пациентов с ФП.

В последнее время значительное внимание в стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ФП уделяется различным биомаркерам, циркулирующим в крови [5, 6]. Так, в субанализе с биомаркерами RE-LY показано, что повышенный уровень таких биомаркеров, как N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и высокочувствительный тропонин I, ассоциируется с более высокой частотой кардиоваскулярной смерти и тромбоэмболических осложнений, а добавление их к CHA₂DS₂-VASc помогает улучшить её прогностическую значимость [7]. Субанализ с биомаркерами ARISTOTLE у пациентов с ФП продемонстрировал потенциальные возможности использования ростового фактора дифференцировки 15 (Growth Differentiation Factor 15, GDF-15) в стратификации риска не только кардиоваскулярной и общей смертности, но также и больших кровотечений [8].

Известно, что различные факторы сердечно-сосудистого риска, включая возраст, артериальную гипертензию (АГ), ожирение, сахарный диабет, реализуют свое участие в патогенезе ФП через диастолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) [9, 10], и формирование со временем хронической сердечной

недостаточности (ХСН) с сохранной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Поскольку GDF-15 экспрессируется широким арсеналом клеток в ответ на воспаление и миокардиальный стресс [11, 12], и обладает большими прогностическими возможностями у пациентов с ФП, представило интерес изучить, какие клинико-функциональные параметры в наибольшей степени определяют повышение уровня GDF-15 у пациентов с неклапанной ФП и сохранной ФВ ЛЖ.

Целью работы явилось изучение связи уровня ростового фактора дифференцировки 15 в сыворотке крови с показателями клинико-функционального статуса пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и определение независимых предикторов повышения уровня ростового фактора дифференцировки 15.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одномоментное когортное исследование включено 87 пациентов с неклапанной ФП в возрасте от 27 до 72 лет (средний возраст 56,9±9,2), из них 32 женщины и 55 мужчин, госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр с апреля 2018 г. по октябрь 2019 г. с целью проведения первичной радиочастотной изоляции устьев легочных вен. Критериями исключения из исследования явились: наличие тромбоза ушка левого предсердия (ЛП) по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ), наличие острых или декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний, наличие хронической обструктивной болезни легких, беременность, отказ пациента от участия в исследовании. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Все пациенты имели симптомную ФП, в том числе 71,3% - пароксизмальную форму и 28,7% - персистирующую. Подавляющее большинство страдали АГ - 74 (85%). Изолированная форма ФП наблюдалась у 11 пациентов (12,6%). У 68 человек (78,2%) имелись

признаки ХСН; причем, преобладали I и II функциональный класс ХСН (73,5%).

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Характеристики	Показатели
Возраст, лет	56,9±9,2
Женский пол, n (%)	32 (37%)
АГ, n (%)	74 (85%)
АГ 1 степени, n	10
АГ 2 степени, n	32
АГ 3 степени, n	32
ИБС, n (%)	31 (35,6%)
ИБС + АГ, n	29
Перенесенный ИМ, n	4
ХСН, n (%)	68 (78,2%)
ХСН I ФК, n	30
ХСН II ФК, n	34
ХСН III ФК, n	4
Пароксизмальная ФП, n (%)	62 (71,3%)
Персистирующая ФП, n (%)	25 (28,7%)
Изолированная ФП, n (%)	11(12,6%)
ДА ФП менее 1 года, n	10
ДА ФП от 1 до 3-х лет, n	29
ДА ФП более 3-х лет, n	48
Нарушения УО отсутствуют, n (%)	74 (85,1%)
Нарушенная гликемия натощак, n (%)	3 (3,4%)
Нарушенный ТТ к глюкозе, n (%)	4 (4,6%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	6 (6,9%)
Ожирение:	
Ожирение отсутствует, n (%)	42 (48,3%)
Ожирение I степени, n (%)	27 (31,0%)
Ожирение II степени, n (%)	17 (19,5%)
Ожирение III степени, n (%)	1 (1,2%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc (средний балл)	1,9
CHA ₂ DS ₂ -VASc 0 баллов, n	5
CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 балл, n	28
CHA ₂ DS ₂ -VASc 2 балла, n	29
CHA ₂ DS ₂ -VASc 3 балла, n	18
CHA ₂ DS ₂ -VASc 4 балла, n	5
CHA ₂ DS ₂ -VASc 5 баллов, n	1
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 баллов, n	53
HAS-BLED 0 баллов, n	65
HAS-BLED 1 балл, n	18
HAS-BLED 2 балла, n	4

Примечание: АГ - артериальная гипертензия, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ИМ - инфаркт миокарда, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ФК - функциональный класс, ФП - фибрилляция предсердий, ДА - длительность анамнеза, УО - углеводный обмен, ТТ - тест толерантности.

Медикаментозная терапия включала оральные антикоагулянты (ОАК), антиаритмические препараты (ААП), а также базовую терапию по поводу основного заболевания. Терапия ОАК начата была у всех пациентов до госпитализации и продолжена в течение всего времени пребывания в клинике. Распределение по видам ОАК было следующим: дабигатран принимали 23 пациента, ривароксабан - 26, апиксабан - 21, варфарин (с поддержанием целевого уровня МНО от 2 до 3) - 17 пациентов. Из ААП 14 пациентов принимали амиодарон, 18 - пропанорм, 20 - соталол, 6 - аллапинин, 21 - β-блокаторы, 8 - не получали ААП. В качестве базисной терапии ингибиторы ангиотензин превращающего фермента или сартаны принимали 59 пациентов, диуретики - 24, статины - 59, антагонисты кальция - 11 человек.

Всем больным была проведена подробная трансторакальная ЭхоКГ с оценкой размеров и объемов камер, структурно-функционального состояния сердца, типа геометрии сердца [13], а также диастолической функции ЛЖ в соответствии с рекомендациями Американского общества ЭхоКГ и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации [14]. Исследования выполнены с применением ультразвукового сканера Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США) с последующей записью на жесткий диск и расчетом средних показателей за 3 последовательных сердечных цикла. Тип геометрии ЛЖ определялся на основании расчетов индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ и относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ в соответствии с Рекомендациями ASE и EACI [13]. Выделяли следующие типы геометрии ЛЖ: тип 1 (нормальная геометрия сердца): нормальный ИММЛЖ (≤ 95 г/м² для женщин и ≤ 115 г/м² для мужчин) и ОТС $\leq 0,42$; тип 2 (концентрическое ремоделирование): нормальный ИММЛЖ и ОТС $>0,42$; тип 3 (концентрическая гипертрофия): увеличение ИММЛЖ (>95 г/м² для женщин и >115 г/м² для мужчин) и ОТС $>0,42$; тип 4 (эксцентрическая гипертрофия): увеличение ИММЛЖ и ОТС $\leq 0,42$.

Лабораторные методы исследования включали общий анализ крови, биохимический анализ крови, в том числе уровни глюкозы натощак (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л) с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (мл/мин/1,73 м²), NT-proBNP (пг/мл), высокочувствительного С-реактивного белка (в/чСРБ) (мг/л).

Определение уровня GDF-15: забор венозной крови производился натощак; после центрифугирования в течение 15 минут при 2500 оборотах сыворотку крови аликвотировали для дальнейшего замораживания (при -70 °C). Уровень GDF-15 (пг/мл) в сыворотке крови определяли количественным методом с помощью прямого иммуноферментного анализа. Использовали микропланшетный фотометр Stat Fax 4200 (США), аналитический набор «Human GDF-15/MIC-1 ELISA» (BioVender, Чехия), предназначенный для исследовательских целей, с разбросом определений от 35 до 2240 пг/мл. В качестве ориентировочных референсных значений (согласно инструкции) приняты значения медианы в разных возрастных группах: 378-648 пг/мл для мужчин, 444-653 пг/мл - для женщин.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 12.0. Распределение непрерывных переменных исследовали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25%; 75%]. При сравнении показателей в 2-х независимых группах с учетом ненормального распределения использовали U-критерий Манна-Уитни, при сравнении 3-х и более независимых групп - критерий Краскела-Уоллиса с применением поправки Бонферрони. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли при нормальном распределении с использованием корреляционного анализа Пирсона, при отсутствии нормального распределения - с помощью анализа Спирмена. Для определения независимых предикторов уровня GDF-15 применяли метод множественной линейной регрессии с пошаговым включением переменных. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$; при уровне $p \leq 0,1$ - как наличие статистической тенденции.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен

местным комитетом по этике. Информированное согласие получено от всех субъектов исследования.

Источник финансирования: Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень GDF-15 у пациентов в исследовании варьировал от 204 до 1752 пг/мл, медиана - 767,5 [590,0; 951,0] пг/мл. Корреляционный анализ уровня GDF-15 с клинико-демографическими показателями выявил наличие положительной умеренной связи GDF-15 с возрастом: $r=0,5262$ ($p=0,00002$) (рис. 1а). Сравнительный анализ не показал значимых различий уровня GDF-15 между мужчинами и женщинами: 750,0 [546,0; 924,5] и 788,0 [665,0; 988,0] пг/мл соответственно ($p=0,2471$). Отмечен более высокий уровень GDF-15 у пациентов с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с пациентами с изолированной ФП: 810,7 [630,0; 965,0] и 590,0 [381,0; 759,0] пг/мл соответственно ($p=0,023112$). Выявлена тенденция к более высокому уровню GDF-15 у больных с ишемической болезнью сердца по сравнению с теми, у кого таковая отсутствовала: 838,3 [692,0; 951,0] и 720,0 [504,0; 961,5] пг/мл соответственно

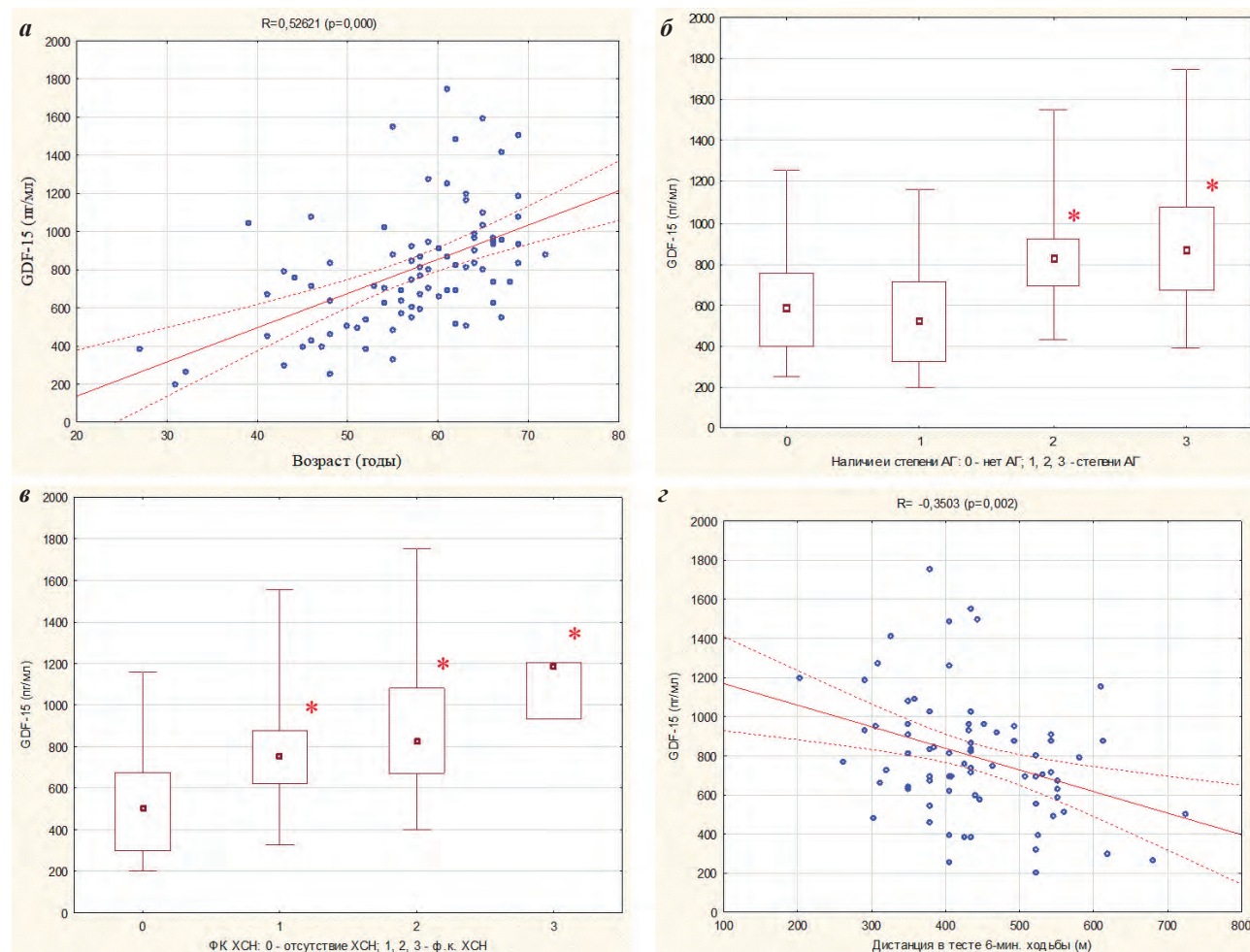


Рис. 1. Данные корреляционного и сравнительного анализов, характеризующие связь уровня GDF-15: а - с возрастом, б - наличием и степенью артериальной гипертензии, в - функциональным классом (ФК) хронической сердечной недостаточности (XCH), г - дистанцией теста 6-минутной ходьбы; * - $p < 0,05$ по сравнению с отсутствием АГ или XCH.

($p=0,0729$). Не выявлено связи уровня GDF-15 с такими клиническими характеристиками, как длительность анамнеза и форма ФП. Также не отмечено связи уровня GDF-15 с такими факторами, как курение и анемия в анамнезе.

Обнаружено повышение уровня GDF-15 при наличии АГ, прогрессивно возрастающее с увеличением стадии ($p=0,0126$) и степени АГ ($p=0,0024$) (рис. 1б).

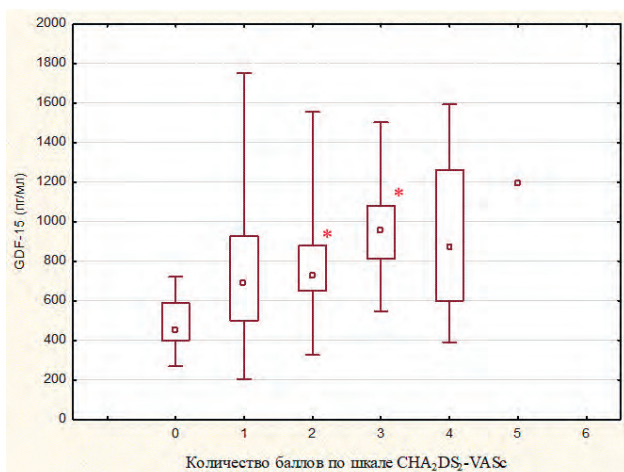


Рис. 2. Уровень GDF-15 в зависимости от риска по шкале CHA_2DS_2-VASc , где * - $p<0,05$ по сравнению с 0 баллов.

Также уровень GDF-15 увеличивался при наличии и возрастании тяжести ХСН (рис. 1в), отмечена слабая отрицательная связь уровня GDF-15 с дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы: $r=-0,35$ ($p=0,002$) (рис. 1г). В соответствии с вышеуказанными корреляциями, уровень GDF-15 статистически значимо возрастал с увеличением риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), оцениваемого по шкале CHA_2DS_2-VASc ($p=0,0041$) (рис. 2). При этом не отмечено корреляции уровня GDF-15 с количеством баллов по шкале HAS-BLED. Возможно, это связано с тем, что в исследуемой группе отсутствовали пациенты с высоким риском кровотечений.

Отмечена тенденция к более высокому уровню GDF-15 у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с пациентами без диабета: 1074,0 [910,0; 1487,0] и 754,7 [582,3; 941,5] пг/мл соответственно ($p=0,0760$), а также умеренная положительная корреляционная связь с уровнем глюкозы крови натощак: $r=0,4048$ ($p=0,0001$). Что касается связи уровня GDF-15 с нарушениями жирового обмена, то обнаружена слабая положительная связь уровня GDF-15 с индексом массы тела (ИМТ): $r=0,21$ ($p<0,05$). При исследовании связей уровня GDF-15 с другими биомаркерами, выявлена слабая положительная связь с уровнем в/ч СРБ ($r=0,2924$, $p=0,01$) и NT-proBNP ($r=0,2407$, $p=0,03$), а также слабая отрицательная связь с СКФ ($r=-0,2832$, $p=0,009$); при этом

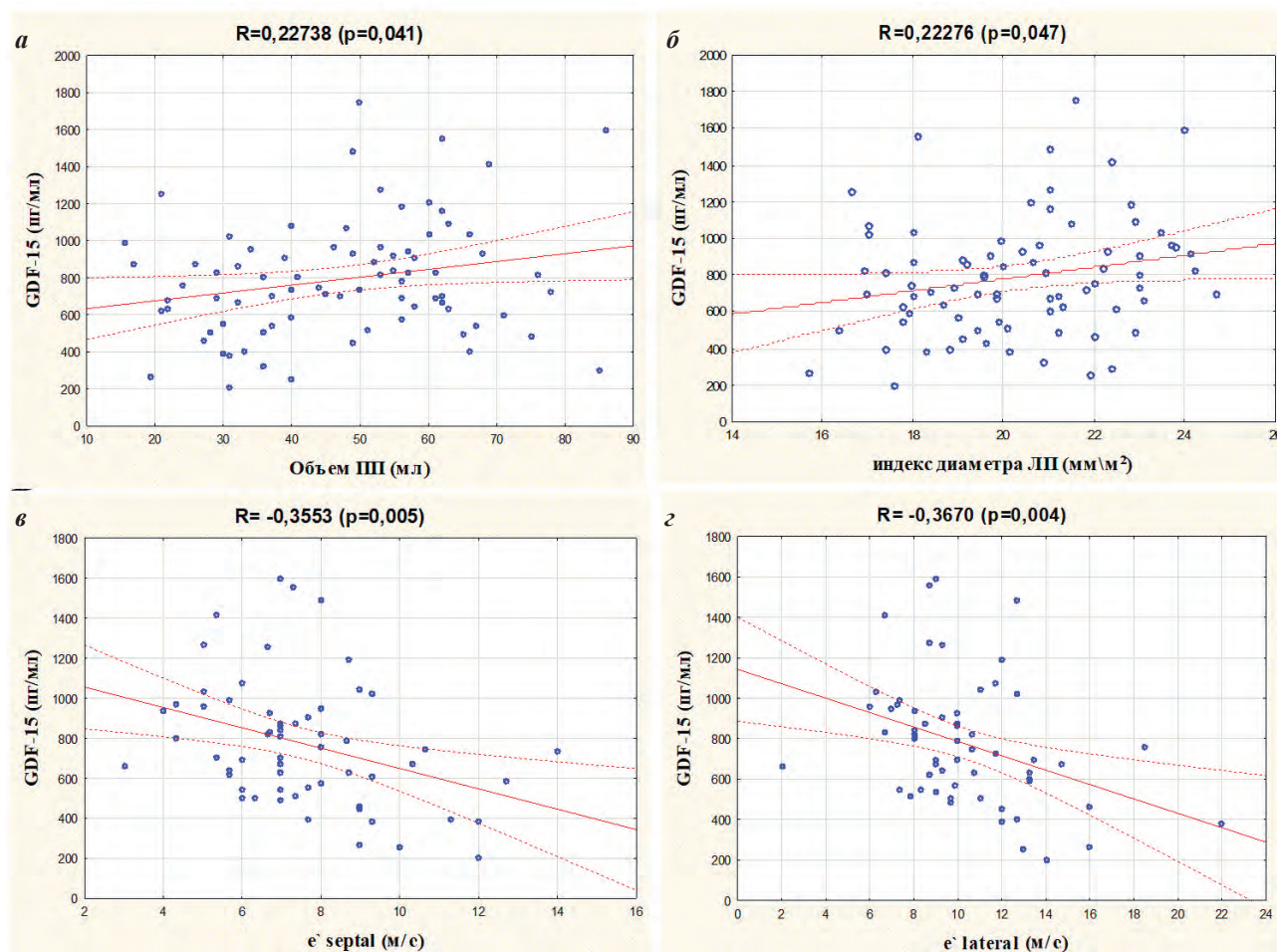


Рис. 3. Корреляционные связи между уровнем GDF-15 и показателями эхокардиографии: а - объемом правого предсердия (ПП), б - индексом диаметра левого предсердия (ЛП), скоростью движения септальной (в) и латеральной (г) частей фиброзного кольца митрального клапана в диастоле.

значимой связи с уровнем креатинина в крови не отмечено.

Изучение связи уровня GDF-15 с показателями ЭхоКГ не выявило корреляций с размерами и показателями систолической функции ЛЖ, средняя ФВ ЛЖ равнялась $64,6 \pm 7,8\%$. При этом отмечена слабая положительная корреляционная связь GDF-15 с объемом правого (рис. 3а) и размером левого предсердия (рис. 3б), а также отрицательная умеренная связь с такими показателями диастолической функции ЛЖ, как скорость движения септальной (рис. 3в) и латеральной частей фиброзного кольца митрального клапана в диастолу (рис. 3г).

Представляло интерес изучение связи уровня GDF-15 в крови с наличием структурного ремоделирования ЛЖ, поскольку ранее нами было продемонстрировано, что от типа геометрии сердца зависит выраженность фиброза ЛП [15]. Согласно приведенным выше критериям, пациенты были распределены по типу геометрии сердца: нормальная геометрия - 46 человек, концентрическое ремоделирование - 20, концентрическая гипертрофия - 7 человек, эксцентрическая гипертрофия - 14 человек. В качестве референсного уровня GDF-15 был условно принят уровень GDF-15 у пациентов с нормальной геометрией сердца. Сравнительный анализ показал только у пациентов с эксцентрической гипертрофией более высокий уровень GDF-15 по сравнению с пациентами без структурного ремоделирования сердца (рис. 4), что согласуется с опубликованными нами ранее данными: именно эксцентрическая гипертрофия ЛЖ явилась независимым предиктором выраженного, $\geq 35\%$ от площади ЛП, фиброза [15].

Для того, чтобы сравнить вклад всех вышеперечисленных факторов, имеющих значимые связи с уровнем GDF-15, в его дисперсию, и выявить независимые предикторы уровня GDF-15, мы применили множественный линейный регрессионный анализ с методом пошагового включения переменных. В качестве зависимой переменной был взят уровень GDF-15, в качестве независимых факторов - все переменные (клинико-демографические, биомаркеры, данные ЭхоКГ), которые показали значимую корреляционную связь с уровнем GDF-15. Результаты представлены в табл. 2.

Как следует из таблицы, независимыми предикторами уровня GDF-15 явились две переменные, в наибольшей степени влияющие на дисперсию значения GDF-15: возраст и уровень глюкозы крови натощак. По значимости влияния на уровень GDF-15 предикторы расположились в убывающем порядке следующим образом: возраст (коэффициент регрессии $\beta=0,5017$, $p=0,0001$), уровень глюкозы крови натощак ($\beta=0,2757$, $p=0,0254$). Положительный коэффициент регрессии для обоих предикторов означает, что с увеличением возраста и уровня глюкозы в крови натощак возрастает уровень GDF-15 в крови.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

GDF-15 (MIC-1) - член цитокинового суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [16,

17]. Он экспрессируется широким арсеналом клеток, таких как адипоциты и миоциты, в ответ на воспаление и стресс: например, клеточная ишемия, механический и оксидативный стресс [6, 11, 12]. Хотя GDF-15 широко экспрессируется в различных тканях в физиологических условиях, уровень его экспрессии возрастает в ответ на патологический стресс, связанный с воспалением или повреждением ткани [18, 19].

По нашим данным, уровень GDF-15 коррелирует как с факторами риска ССЗ, так и с наличием и выраженностью ССЗ, которые, в свою очередь, тесно ассоциируются с развитием ФП. Так, статистически значимые корреляционные связи GDF-15 с такими факторами, как возраст, ИМТ, наличие и тяжесть АГ, ХСН, СКФ и NT-proBNP, подтверждают это. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, доказавшими, что уровень GDF-15 был связан почти со всеми факторами риска ССЗ (возрастом, нарушениями углеводного обмена, СКФ, ожирением) [8, 19]. Отличие наших данных заключалось в том, что нами не было получено связи уровня GDF-15 с мужским полом, курением и устойчивостью ФП [8]. Возможно, это связано с малочисленностью исследуемой группы.

По аналогии с данными субанализа с биомаркерами ARISTOTLE [8], мы получили значимую корреляцию уровня GDF-15 со шкалой CHA₂DS₂-VASc; причем, уровень GDF-15 прогрессивно возрастал с увеличением риска ТЭО. В отличие от наших данных, Tong Liu с соавт. в своем исследовании, посвященном связи GDF-15 со шкалой CHA₂DS₂-VASc, не обнаружили различий уровня GDF-15 у пациентов низкого и высокого риска, объясняя это особенностями китайской популяции и небольшой численностью исследуемых [20]; при этом прогностическая значимость уровня GDF-15 не зависела от шкалы CHA₂DS₂-VASc.

Полученные нами данные относительно связи уровня GDF-15 с нарушениями углеводного и жирового обмена, а также с в/ч СРБ согласуются с результатами других исследователей. Так, по данным I.Dostalova с соавт., повышение концентрации GDF-15 в сыворотке крови ассоциировалось с увеличением ИМТ, мас-

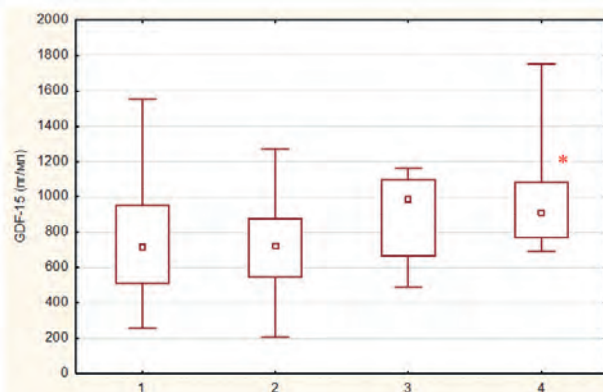


Рис. 4. Сравнение уровня GDF-15 между пациентами с различными типами геометрии сердца, где 1 - нормальная геометрия, 2 - концентрическое ремоделирование, 3 и 4 - концентрическая и эксцентрическая гипертрофия, * - $p=0,0161$ между 1 и 4 типами геометрии.

сой жировой ткани, уровней триглицеридов, глюкозы, гликированного гемоглобина и СРБ в сыворотке крови [19]. Соавторы считают, что MIC-1 (GDF-15) может быть рассмотрен как «возможный этиопатогенетический кандидат и/или метаболический маркер ожирения и таких ассоциированных с ним заболеваний, как инсулинорезистентность или сахарный диабет 2 типа» [19]. М. Carstensen с соавт. опубликовал результаты проспективного когортного исследования, показавшего, что базовые уровни GDF-15 были значимо выше у лиц, у которых впоследствии развился сахарный диабет 2 типа, по сравнению с теми, у кого он не возник [21]. Выявленная в нашем исследовании связь GDF-15 с в/ч СРБ также может быть подтверждением концепции роли иммунного воспаления в развитии и прогрессировании ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [22], в том числе и у пациентов с ФП.

Как уже было отмечено выше, многие факторы риска ФП реализуют свою роль в патогенезе ФП через развитие диастолической дисфункции ЛЖ [9], приводящую со временем к формированию сердечной недостаточности с сохранной ФВ ЛЖ. Это нашло отражение и в полученных нами результатах. Уровень GDF-15 положительно коррелировал с показателями, характеризующими объем и размеры правого и левого предсердий, и отрицательно – со скоростью движения септальной и латеральной частей фиброзного кольца митрального клапана в диастолу. При этом возрастание уровня GDF-15 ассоциировалось с увеличением функционального ХСН, снижением дистанции в тесте 6-мин. ходьбы и увеличением уровня NT-proBNP. Эти данные согласуются с результатами других исследователей. Так, по данным R. Stahrenberg и соавт. повышение уровня GDF-15 коррелировало с такими маркерами диастолической дисфункции ЛЖ, как E/E', индексом объема ЛП и ИММЛЖ, и независимо ассоциировалось со снижением дистанции в тесте 6-мин. ходьбы [23]. В исследовании О.М. Драпкиной с соавт. продемонстрирована отрицательная связь уровня GDF-15 с отношением пика Е к пику А трансмитрального кровотока в диастолу ($r=-0,26$) [22]. Эти исследования, как и полученные нами данные, указывают на то, что GDF-15 может быть потенциальным показателем степени нарушения диастолической функции, а также может служить дополнительным биомаркером для диагностики ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

При изучении нами связи уровня GDF-15 со структурным ремоделированием ЛЖ было выявлено

повышение уровня GDF-15 у пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ. Как уже было указано выше, этот тип геометрии объединяет 2 признака: наличие гипертрофии миокарда ЛЖ и $ОТС \leq 0,42$.

Известно, что гипертрофия ЛЖ является строгим маркером неблагоприятных исходов в различных популяциях: от общей популяции до популяции больных ССЗ [24], но при этом она не включена в шкалу оценки риска ТЭО при неклапанной ФП [4]. По данным анализа RE-LY было получено, что гипертрофия ЛЖ, выявленная с помощью электрокардиографии или ЭхоКГ, является маркером повышенного риска неблагоприятных исходов у пациентов с ФП [25]. Субанализ с биомаркерами RE-LY исследовал связь сердечных биомаркеров и гипертрофии ЛЖ с неблагоприятными исходами у пациентов с неклапанной ФП [24]. Было получено, что уровень GDF-15 у пациентов с наличием гипертрофии ЛЖ был выше по сравнению с пациентами без гипертрофии ЛЖ, хотя в прогностической оценке риска смерти и инсульта гипертрофия ЛЖ уступила биомаркерам, включая GDF-15, т.к. при совместном рассмотрении их в качестве предикторов утрачивала свою независимую прогностическую значимость. Мы не нашли статистических значимых корреляций уровня GDF-15 с толщиной межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, ИММЛЖ, но выявили связь между уровнем GDF-15 и наличием эксцентрической гипертрофии ЛЖ, которой, наравне с гипертрофией, свойственны начальные признаки дилатации ЛЖ. Причем, нам не встретилось в литературе данных, указывающих на связь уровня GDF-15 с наличием определенного типа геометрии сердца и, в частности, эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

Наиболее значимым и независимым предиктором уровня GDF-15 оказался возраст. Это согласуется с многочисленными доказательствами того, что GDF-15 является маркером старения организма и ассоциируется с ухудшением биологических функций [18, 19, 26]. Имеются доказательства того, что одним из признаков старения, связанных с патогенезом множества возрастных расстройств, является митохондриальная дисфункция [26]. Другим независимым предиктором уровня GDF-15 в нашем исследовании явился уровень глюкозы крови натощак. Нужно отметить, что наличие признаков митохондриальной дисфункции обнаружено также при инсулинорезистентности и сахарном диабете [27]. При этом показано, что GDF-15 может использоваться как

Таблица 2.

Результаты множественного линейного регрессионного анализа

Предикторы	R=0,6045, R ² =0,3854, F (3,45)=8,4340, p<0,00015					
	β	Стандартная ошибка β	B	Стандартная ошибка B	t (45)	p
Свободный член			-994,07	389,56	-2,55	0,0142
Возраст (годы)	0,5017	0,1193	17,83	4,24	4,21	0.0001
ГКН (ммоль/л)	0,2757	0,1193	126,01	54,51	2,31	0.0254

Примечание: ГКН - глюкоза крови натощак.

диагностический маркер митохондриальных заболеваний - врожденных нарушений, вызываемых митохондриальными и ядерными геномными мутациями, которые приводят к дефектному митохондриальному оксидативному фосфорилированию и нарушению энергетической продукции [27]. Можно предположить, что выявленные нами предикторы повышения уровня GDF-15 может, в свою очередь, объединять наличие митохондриальной дисфункции, которая является одним из проявлений старения организма.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают, что GDF-15 является интегральным маркером клеточного стресса, органной дисфункции и биологического старения кардиоваскулярной, эндокринной и ренальной систем [6, 28]. Необходимы дальнейшие исследования для определения референсных уровней GDF-15 в различных возрастных группах с наличием и отсутствием ССЗ [28], изучения перспектив использования GDF-15 в поиске новых мишеней и выборе стратегии лечения ССЗ, в том числе и ФП [29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98: 946-52. DOI: 10.1161/01.CIR.98.10.946.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study. *JAMA*. 2001;285: 2370-2375. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370.
3. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137: 263-72. DOI: 10.1378/chest.09.1584.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37: 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
5. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J*. 2013;34: 1475- 80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv024 Corpus ID: 21553792.
6. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clinical Chemistry*. 2017;63:1: 152-164. DOI:10.1373/clinchem.2016.255182.
7. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation*. 2012;125: 1605-1616. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038729.
8. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;130:1847-58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.
9. Миллер ОН, Бахметьева ТА, Гусева ИА и др. Причинно-следственные связи возникновения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. *Вестник аритмологии*. 2006;44: 44-48. [Miller ON, Bakhmetyeva TA, Guseva IA, et al. Cause-and-effect relationships in the origin of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *Journal of Arrhythmology*. 2006;44: 44-48. (In Russ.)].
10. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. *Circulation*. 2012;126: 2353-2362. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.113233.
11. Медведева ЕА, Суркова ЕА, Лимарева ЛВ и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(136): 86-91. [Medvedeva EA, Surkova EA, Limareva LV, et al. Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2016;8(136): 86-91 (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91.
12. Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*. 2006;98: 351-60. DOI: 10.1161/01.res.0000202805.73038.48.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28:1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
14. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4): 277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включает небольшое количество пациентов, является одномоментным. Отсутствует группа контроля, включающая пациентов без ФП, что не позволило изучить вклад наличия ФП в дисперсию уровня GDF-15 в крови. При определении уровня GDF-15 использован аналитический набор для исследовательских целей, что диктует необходимость расширения объема исследования и определения собственных референсных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают, что GDF-15 проявляет себя как интегральный биомаркер ассоциированных с возрастом нарушений метаболизма и структурно-функциональных изменений сердца, что открывает перспективы для дальнейшего изучения его прогностической значимости у пациентов с неклапанной ФП.

15. Гизатулина ТП, Мартянова ЛУ, Павлов АВ и др. Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(2): 47-53. [Gizatulina TP, Martyanova LU, Pavlov AV, et al. Predictors of Left Atrial Severe Fibrosis in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Kardiologiia*. 2020;60(2): 47-53. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n850.
16. Драпкина ОМ, Палаткина ЛО. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3): 317-321. [Drapkina OM, Palatkina LO. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10(3): 317-321(In Russ.)].
17. Unsicker K, Spittau B, Krieglstein K. The multiple facets of the TGF-beta family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24: 373-384. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.05.003.
18. Lind L, Wallentin L, Kempf T, et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur Heart J*. 2009;30: 2346-2353. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp261.
19. Dostalova I, Roubicek T, Bartlova M, et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low-calorie diet. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:397-404. DOI: 10.1530/EJE-09-0417.
20. Tong Liu, Qingmiao Shao, Chee Yuan Ng, et al. Relation of growth differentiation factor-15 with CHA₂DS₂-VASc score in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2015; 184: 595-596. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.078.
21. Carstensen M, Herder C, Brunner EJ, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 is increased in individuals before type 2 diabetes diagnosis but is not an independent predictor of type 2 diabetes: the Whitehall II study. *Eur J Endocrinol*. 2010;162: 913-917. DOI: 10.1530/EJE-09-1066.
22. Драпкина ОМ, Палаткина ЛО. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная Недостаточность*. 2013;14(6): 341-6. [Drapkina OM, Palatkina LO. Markers of cytokine activation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Heart Failure*. 2013;14(6): 341-6. (In Russ.)].
23. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2010;12: 1309-16. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq151.
24. Hijazi Z, Verdecchia P, Oldgren J, et al. Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Hypertrophy in Relation to Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Experiences From the RE-LY Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8: e010107. DOI: 10.1161/JAHA.118.010107.
25. Verdecchia P, Reboldi G, Di Pasquale G, et al. Prognostic usefulness of left ventricular hypertrophy by electrocardiography in patients with atrial fibrillation (from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy Study). *Am J Cardiol*. 2014;113: 669-675. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.10.045.
26. Yatsuga S, Fujita Y, Ishii A, et al. Growth differentiation factor 15 as a useful biomarker for mitochondrial disorders. *Ann Neurol*. 2015;78: 814-823. DOI: 10.1002/ana.24506.
27. Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, et al. Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16 (1): 17-29. DOI: 10.1007/s12035-016-0283-7.
28. Doerstling S, Hedberga P, Ohrvik J, et al. Growth differentiation factor 15 in a community-based sample: age-dependent reference limits and prognostic impact. *Uppsala Journal of Medical Sciences*. 2018;123(2):86-93. DOI: 10.1080/03009734.2018.1460427.
29. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2017;63: 140-51. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174.

<https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-34-41>

САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН ПРОТИВ КАНДЕСАРТАНА У ЖЕНЩИН С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ АДЬЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, - МОЖНО ЛИ КОНСТАТИРОВАТЬ АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ?

С.Г.Канорский, В.П.Павловец

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар

Цель - сравнить влияние сакубитрила/валсартана и кандесартана на возникновение и течение аритмий сердца при стандартном лечении сердечной недостаточности (СН) у пациенток с раком молочной железы, получающих антрациклиновые антибиотики в составе адъювантной полихимиотерапии.

Методы исследования. В работе участвовали 127 женщин в возрасте от 53 до 65 лет, получивших радикальное оперативное и последующее лечение по поводу рака молочной железы в клинике «МАММЕ» г. Краснодара в 2017-2020 годах. Пациенткам назначалась адъювантная полихимиотерапия, включающая антрациклины, из 6 циклов. После рандомизации одновременно с химиотерапией проводилась стандартная терапия СН с применением сакубитрила/валсартана (n=63) или кандесартана (n=64). Исходно, после первого, третьего и последнего курсов специальной терапии рака оценивали сердечный ритм с помощью стандартной электрокардиографии, суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы, выполняли трансторакальную эхокардиографию, тест 6-минутной ходьбы, определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и тропонина I высокочувствительным методом, заполнялся Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической СН.

Результаты. Бремя желудочковой экстрасистолии по данным суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы достоверно уменьшалось в группе сакубитрила/валсартана ($p=0,018$), но не кандесартана ($p=0,326$). Доля пациентов с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии также существенно сокращалась у пациентов, рандомизированных для приема сакубитрила/валсартана ($p=0,027$), но практически не изменялась в группе кандесартана ($p=0,785$). Переносимость физической нагрузки, дистанция 6-минутной ходьбы, показатель качества жизни достоверно улучшались только в группе сакубитрила/валсартана. По данным эхокардиографии сакубитрил/валсартан улучшал систолическую функцию левого желудочка, а кандесартан только предупреждал ее снижение под влиянием повреждающего действия химиотерапии.

Заключение. Эффективность и безопасность лечения больных, получавших кардиотоксичную адъювантную химиотерапию рака молочной железы, уменьшение бремени желудочковых аритмий, отмечавшиеся в группе сакубитрила/валсартана, являлись следствием интенсификации лечения СН. Кардиотоксическое действие антрациклинов удается преодолевать благодаря выраженным позитивным нейрогуморальным влияниям современной фармакотерапии СН с применением сакубитрила/валсартана, приводящим к ограничению ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; желудочковые аритмии; кардиотоксичная химиотерапия; сакубитрил/валсартан; кандесартан

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов

Рукопись получена: 22.06.2020 **Исправленная версия получена:** 06.07.2020 **Принята к публикации:** 13.07.2020

Ответственный за переписку: Канорский Сергей Григорьевич, E-mail: kanorskysg@mail.ru

Для цитирования: Канорский СГ, Павловец ВП. Сакубитрил/валсартан против кандесартана у женщин с сердечной недостаточностью, получающих адъювантную химиотерапию рака молочной железы, - можно ли констатировать антиаритмический эффект? *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):34-41. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-34-41>.

SACUBITRIL/VALSARTAN VERSUS CANDESARTAN IN WOMEN WITH HEART FAILURE RECEIVING ADJUVANT THERAPY FOR BREAST CANCER - IS THERE ANY ANTIARRHYTHMIC EFFECT?

S.G.Kanorskii, V.P.Pavlovets

Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar

Purpose. To compare the effects of sacubitril/valsartan and candesartan on the occurrence and course of heart arrhythmias in the standard treatment of heart failure (HF) in patients with breast cancer receiving anthracycline antibiotics as part of adjuvant polychemotherapy.

Methods. The study involved 127 women aged 53 to 65 who received radical surgical and subsequent treatment for breast cancer in the MAMME clinic in Krasnodar in 2017-2020. Patients were prescribed adjuvant polychemotherapy, including anthracyclines, from 6 cycles. After randomization, standard HF therapy was carried out simultaneously with

chemotherapy using sacubitril/valsartan (n=63) or candesartan (n=64). Initially, after the first, third and last courses of special cancer therapy, the heart rate was assessed using standard electrocardiography, 24-hour Holter monitoring of the electrocardiogram, transthoracic echocardiography, a 6-minute walk test were performed, and the level of the N-terminal pro-B type natriuretic peptide and high-sensitivity cardiac troponin I, the Minnesota Quality of Life Questionnaire for patients with chronic HF was completed.

Results. According to the 24-hour Holter monitoring of the electrocardiogram, the burden of ventricular premature contraction significantly decreased in the sacubitril/valsartan group ($p=0.018$), but not in candesartan group ($p=0.326$). The proportion of patients with persisting episodes of unstable ventricular tachycardia was also significantly reduced in patients randomized to take sacubitril/valsartan ($p=0.027$), but practically did not change in the candesartan group ($p=0.785$). Physical exercise tolerance, a 6-minute walk distance, and a quality of life indicator significantly improved only in the sacubitril/valsartan group. According to echocardiography, sacubitril/valsartan improved systolic function of the left ventricle, and candesartan only prevented its decline under the influence of the damaging effects of chemotherapy.

Conclusion. The efficacy and safety of treating patients who received cardiotoxic adjuvant chemotherapy for breast cancer, a decrease in the burden of ventricular arrhythmias, noted in the sacubitril/valsartan group, were a consequence of the intensification of treatment for HF. The cardiotoxic effect of anthracyclines can be overcome thanks to the pronounced positive neurohumoral effects of modern pharmacotherapy of HF using sacubitril/valsartan, which leads to a limitation of myocardial remodeling.

Key words: heart failure; ventricular arrhythmias; cardiotoxic chemotherapy; sacubitril/valsartan; candesartan.

Conflict of Interests: nothing to declare

Received: 22.06.2020 **Corrected version received:** 07.06.2020 **Accepted:** 13.07.2020

Corresponding author: Sergey Kanorskii, E-mail: kanorskysg@mail.ru

For citation: Kanorskii SG, Pavlovets VP. Sacubitril/valsartan versus candesartan in women with heart failure receiving adjuvant therapy for breast cancer - is there any antiarrhythmic effect? *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3):34-41. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-34-41>.

Основной причиной смерти выживших в результате лечения рака являются сердечно-сосудистые заболевания, что в значительной степени связано с токсическим действием химиотерапии [1, 2]. Типичным примером является кардиотоксичность антрациклинов, улучшающих прогноз при лечении рака молочной железы, но вызывающих дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) [3, 4]. Поэтому наиболее затруднительно применение антрациклинов у пациенток с исходно имеющейся сердечной недостаточностью (СН) [5].

Известно, что основной причиной смерти больных с СН II и III функциональных классов по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) являются угрожающие жизни желудочковые аритмии сердца [6]. В то же время отдельные препараты для химиотерапии рака способны вызывать брадикардию, удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, фибрилляцию предсердий [7]. Сакубитрил/валсартан улучшает клинические исходы при СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, в том числе уменьшая риск внезапной сердечной смерти по сравнению со стандартной терапией на основе ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [8]. Вероятно, сакубитрил/валсартан может оказаться перспективным в лечении женщин с раком молочной железы и СН, получающих кардиотоксичную химиотерапию [9].

Цель работы - сравнить влияние сакубитрила/валсартана и кандесартана на возникновение и течение аритмий сердца при стандартном лечении сердечной недостаточности у пациенток с раком молочной желе-

зы, получающих антрациклиновые антибиотики в составе адъювантной полихимиотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе участвовали 127 женщин в возрасте от 53 до 65 лет (средний возраст $59,4 \pm 8,3$ года), получивших радикальное оперативное и последующее лечение по поводу рака молочной железы в клинике «МАММЭ» г. Краснодара в 2017-2020 годах, полностью выполнивших протокол настоящего исследования.

Критерии включения

1. Женщины старше 18 лет с гистологически верифицированным диагнозом рака молочной железы, не получавшие ранее полихимиотерапию по поводу данной или другой злокачественной опухоли.
2. Хроническая СН II/III функциональных классов по классификации НУНА с ФВ ЛЖ менее 40%.
3. Титр N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) более 600 пг/мл при включении в исследование.
4. Синусовый ритм.
5. Предполагаемая полихимиотерапия, согласно рецепторному статусу опухоли, включающая антрациклиновые антибиотики.
6. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

1. Непереносимость ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II, ингибиторов неприлизина.
2. Наличие клинически значимой артериальной гипотензии (уровень систолического артериального

давления менее 100 мм рт.ст. при включении в исследование).

3. Расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м².

4. Инфаркт миокарда в пределах 3-х последних месяцев.

5. Гемодинамически значимый порок сердца в анамнезе.

6. Тяжелые нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

7. HER₂-позитивный и Triple negative подтипы опухоли, требовавшие особых, более продолжительных, схем химиотерапии.

8. Факторы, способные повлиять на соблюдение протокола исследования (психические расстройства, злоупотребление алкоголем или психотропными веществами, предполагаемая низкая приверженность к назначенному лечению).

9. Ожидаемая продолжительность жизни менее 12 месяцев.

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации, на его проведение получено одобрение независимого комитета по этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Пациенткам назначалась адъювантная полихимиотерапия, включающая антрациклины, с учетом гормонального статуса опухоли, размеров образования и распространенности процесса. По данным патологоанатомического исследования операционного материала выявлялись следующие молекулярные подтипы рака: люминальный подтип А (n=86; 67,7%), люминальный подтип В (n=41; 32,3%). Использовалась схема химиотерапии FАС (фторурацил + доксорубицин + циклофосфамид) из 6 циклов с интервалами между введениями 21 день.

После включения в исследование пациенток рандомизировали методом случайных чисел в 2 группы.

1-я группа (n=63) - принимавшие сакубитрил/валсартан (Юперо, «Новартис Фарма», Швейцария) с постепенным титрованием дозы от 50 мг 2 раза в сутки до максимально переносимой или 200 мг 2 раза в сутки; отмена ингибиторов АПФ проводилась минимум за 36 часов перед переключением на сакубитрил/валсартан. 2-я группа (n=64) - принимавшие кандесартан (Атаканд, «АстраЗенека», Великобритания) с постепенным титрованием дозы до максимально переносимой или 32 мг 1 раз в сутки; ингибиторы АПФ или другие БРА II отменялись непосредственно перед переключением на кандесартан.

В качестве стандартной терапии хронической СН всем больным назначались небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми/А.Менарини», Италия) с постепенным увеличением дозы до максимально переносимой или 10 мг 1 раз в сутки и эплеренон (Эспиро, ОАО «Акрихин», Россия) с повышением дозы до целевой - 50 мг 1 раз в сутки и возможным уменьшением дозы в случае развития гиперкалиемии. Сопоставлявшиеся схемы лечения СН назначались с первого дня химиотерапии. Замена ранее применявшегося другого бета-адреноблокатора на небиволол и спиронолактон на эплеренон выполнялась после рандомизации с учетом сопоставимости доз.

Кроме общеклинического и стандартного лабораторного исследования, в крови у пациенток определялись уровень NT-proBNP и тропонина I высокочувствительным методом (вчТропонин I) (иммунохимический анализатор ABBOTT Architect i2000SR, США).

Ритм сердца оценивали с помощью стандартной электрокардиографии в 12 отведениях, суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы (Поли-Спектр-СМ, «Нейрософт», Россия).

Инструментальное исследование также включало трансторакальную эхокардиографию (Logiq 5V, «General Electric», США и Acuson SC 2000, «Siemens», Германия с датчиками 3,5 Гц). Основными задачами эхокардиографии являлись оценка систолической (определение ФВ ЛЖ биплановым методом по Симпсону, глобальной продольной деформации ЛЖ - с помощью speckle-tracking эхокардиографии) [10] и диастолической (измерение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока - E, расчет усредненной перегородочной/латеральной максимальной скорости раннего диастолического подъема основания ЛЖ при тканевом доплеровском исследовании - e') [11] функций ЛЖ. Проводился тест 6-минутной ходьбы, заполнялся Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической СН. Все исследования выполнялись исходно (после рандомизации), после первого, третьего и последнего курсов специальной терапии рака.

В статистическую обработку включали результаты обследования пациенток, приверженных к назначенной фармакотерапии СН и полностью выполнивших протокол исследования, используя пакет прикладных программ «STATISTICA 10» (StatSoft Inc, США). Обе группы пациенток проверялись на нормальность распределения показателей с помощью одностороннего теста Колмогорова-Смирнова. Большинство исследованных показателей подчинялись закону нормального распределения. Все данные представлены в виде средней арифметической (М) и стандартного отклонения средней арифметической (SD). Статистическое сравнение выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента для параметрических переменных и непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия показателей признавали статистически значимыми при p<0,05.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исходном состоянии основные показатели участниц исследования в двух образовавшихся группах оказались сопоставимыми (табл. 1). Средние суммарные дозы доксорубицина, полученные пациентками, также существенно не различались: 406±101 мг/м² - в группе сакубитрила/валсартана и 414±108 мг/м² - в группе кандесартана (p=0,957).

После периода титрации средние достигнутые дозы препаратов, применявшихся для лечения СН, составляли: сакубитрил/валсартан - 182±40 мг/сутки; кандесартан - 15,7±6,3 мг/сутки; небиволол - 7,7±3,2 мг/сутки в группе сакубитрила/валсартана и 7,1±3,6 мг/сутки (p=0,901) в группе кандесартана; эплеренон -

45,4±6,9 мг/сутки и 43,8±8,1 мг/сутки ($p=0,881$) соответственно.

Бремя желудочковой экстрасистолии по данным суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы достоверно уменьшалось в группе сакубитрила/валсартана ($p=0,018$), но не кандесартана ($p=0,326$). Доля пациенток с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии также существенно сокращалась у рандомизированных для приема сакубитрила/валсартана ($p=0,027$), но практически не изменялась в группе кандесартана ($p=0,785$) (табл. 2).

Переносимость физической нагрузки в разной степени изменялась при двух вариантах лечения. Так, к концу химиотерапии дистанция 6-минутной ходьбы значительно увеличивалась (на 15,0%; $p=0,041$) при лечении сакубитрилом/валсартаном и существенно не изменялась (на 9,4%; $p=0,253$) при приеме кандесартана. Закономерно показатель качества жизни достоверно улучшался в группе сакубитрила/валсартана (-17,3%; $p=0,024$), но не кандесартана (-2,7%; $p=0,798$).

Повреждение миокарда в процессе химиотерапии, по мере увеличения ее продолжительности, имело тенденцию к увеличению - уровень вчТропонина I повышался на 3,2% и 8,6%, однако под действием терапии СН одновременно существенно снижалась концентрация NT-proBNP на 30,2% ($p=0,009$) и 17,4% ($p=0,032$) в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана, соответственно.

Лечение, включавшее сакубитрил/валсартан, сопровождалось увеличением ФВ ЛЖ (на 13,7%; $p=0,015$) и глобальной продольной деформации ЛЖ (на 16,3%; $p=0,027$), а терапия в группе кандесартана не приводила к существенной их динамике. При этом оба способа фармакотерапии не вызывали достоверных изменений показателя диастолической функции ЛЖ.

Клинически значимых побочных эффектов проводившейся терапии (выраженная артериальная гипотензия, гиперкалиемия), требовавших ее отмены, не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Участие в нашей работе специфического контингента тяжелых больных предполагало определенные ее особенности. Благоприятными факторами являлись высокая мотивация и приверженность пациенток к лечению назначенными препаратами. В то же время применение антрациклинов у больных с исходной СН со сниженной ФВ ЛЖ достаточно проблематично и в такой ситуации необходимо рассматривать другие варианты химиотерапии [12], которые, как правило, были недоступны. Отказ от проведения адъювантной полихимиотерапии не рассматривался из-за известных последствий - увеличения смертности от рака, но планировалась интенсификация фармакотерапии СН. Предполагая высокую вероятность кардиотоксического эффекта полихимиотерапии у участниц нашего исследования [12], мы не имели возможности применять предложенные критерии ее диагностики (снижение ФВ ЛЖ на 10% до менее 53% [13] или менее 50% [14]).

Наличие у обследованных больных СН II/III функциональных классов по NYHA заставляло контролировать риск угрожающих жизни желудочковых аритмий как вероятной причины неблагоприятного исхода [15], несмотря на успешное лечение рака. В процессе адъювантной полихимиотерапии в группе лечения сакубитрилом/валсартаном, но не в группе применения кандесартана, наблюдалось снижение желудочковой эктопической активности и количества пациенток с неустойчивой желудочковой тахикардией. Мы не встретили в доступной литературе исследований терапии СН с помощью сакубитрила/валсартана при адъювантной полихимиотерапии рака молочной железы. В крупном рандомизированном исследовании сакубитрила/валсартана у больных с СН со сниженной ФВ ЛЖ PARADIGM-HF [15] антиаритмический эффект сакубитрила/валсартана не был первичной конечной точкой, что следует признать важным ограничением, снижающим статистическую достоверность влияния препарата на риск внезапной сердечной смерти. Более того, некоторые исследователи наблюдали отсутствие каких-либо признаков подавления желудочковых аритмий при 12-месячном лечении систолической СН с применением сакубитрила/валсартана [16]. Не получено доказательств позитивного влияния сакубитрила/валсартана на риск возникновения фибрилляции предсердий [15].

Между тем имеются сообщения, подтверждающие существенное позитивное влияние сакубитрила/валсартана при желудочковых аритмиях у больных с СН. С. de Diego et al. (2018) [17] оценивали эффективность сакубитрила/валсартана у 120 пациентов с СН II-IV функциональных классов по NYHA, ФВ ЛЖ менее 40% и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором с возможностью дистанционного мониторинга. В течение первых 9 месяцев наблюдения терапия СН включала рамирил или валсартан (практически все пациенты получали β -адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов), которые заменялись на сакубитрил/валсартан, применявшийся последующие 9 месяцев. В период лечения сакубитрилом/валсартаном наблюдалось улучшение функционального класса NYHA, снижение уровней NT-proBNP и артериального давления. На этом фоне, по сравнению с периодом приема рамирила или валсартана, уменьшались количество эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (5,4±0,5 против 15±1,7; $p<0,002$), устойчивой желудочковой тахикардии и соответствующих разрядов кардиовертера-дефибриллятора (0,8% против 6,7%; $p<0,02$), количество желудочковых экстрасистол в час (33±12 против 78±15; $p<0,0003$) соответственно. О смертельных исходах не сообщалось.

В ретроспективном исследовании P.Martens et al. (2019) [18] у 151 больного СН со сниженной ФВ ЛЖ после перевода с ингибиторов АПФ или БРА II на сакубитрил/валсартан в течение среднего периода наблюдения 364 дня также регистрировались позитивные эффекты новой терапии. По данным дистанционного телемониторинга имплантированным устройством снижались среднее бремя желудочковой экстрасистолии, количество эпизодов неустойчивой желудочковой

тахикардии, желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков с соответствующими разрядами имплантированного дефибриллятора ($p < 0,001$).

Сакубитрил/валсартан, снижая риск внезапной сердечной смерти при СН, обладает преимуществом в сравнении с ингибиторами АПФ и БРА II [19]. Но в настоящее время не имеется точного ответа на вопрос о механизме благоприятного влияния сакубитрила/валсартана на желудочковые аритмии у больных с СН, когда этот препарат применяется в дополнение к терапии с доказанной эффективностью. Отмечалось значительное повышение концентрации калия в крови у пациентов, получающих сакубитрил/валсартан, но не наблюдалось существенных различий концентрации калия между пациентами с желудочковыми аритмиями или без них [17]. A. Valentim Gonçalves et al. (2019) [20] ассоциировали наблюдавшийся ими антиаритмический эффект терапии сакубитрилом/валсартаном при СН с уменьшением индекса механической дисперсии по данным эхокардиографии.

Отсутствие влияния сакубитрила/валсартана на параметры поверхностной электрокардиограммы [20] свидетельствует об отсутствии у данного препарата прямого электрофизиологического механизма действия, который предполагает влияние на ионные каналы клеточных мембран. Поэтому для объяснения наблюдавшегося снижения риска желудочковых аритмий, по-видимому, требуется перечисление компонентов сложного молекулярного механизма действия, включающих множество биологических путей, из-за сочетанного эффекта ингибирования неприлизина и блокады рецепторов ангиотензина II.

Фиброз, гипертрофия и ремоделирование миокарда, симпатическая гиперактивность связаны с активацией эндогенных нейрогормональных систем (норэпинефрин, ангиотензин II, альдостерон и неприлизин). Фиброз миокарда создает участки электрической неоднородности и замедленной проводимости, которые облегчают повторный вход волны возбуждения - основной механизм желудочковых аритмий. Растяжение миокарда ассоциируется с более высокой частотой желудочковых экстрасистол, которые способны инициировать в сформировавшемся субстрате фатальную аритмию. Ингибирование этих механизмов сводит к минимуму развитие взаимозависимых критических ми-

кросубстратов (в том числе возникающих под действием антрациклинов), которые могут быть легко дестабилизированы [21]. Ингибиторы АПФ, БРА II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и β -адреноблокаторы способны оказывать антиремоделлирующее действие на сердце. Однако сакубитрил/валсартан может превосходить их влияние в этом отношении, что уже показано при сравнении с эналаприлом [22]. Поэтому следует думать о дополнительной пользе ингибирования неприлизина - фермента, который расщепляет натрийуретические пептиды, брадикинин, адреномедуллин и другие вазоактивные пептиды. СН связана с повышенной активностью неприлизина, что приводит к повышению деградации натрийуретических пептидов с ослаблением их полезного действия. Ингибирование неприлизина сакубитрилом оказывает положительное влияние

Таблица 1.

Исходная характеристика групп пациентов

Показатель	Сакубитрил/валсартан	Кандесартан	p
n	63	64	
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	58,6 $\pm$ 8,7	60,2 $\pm$ 10,1	0,905
Индекс массы тела, кг/м ² (M $\pm$ SD)	29,3 $\pm$ 4,6	30,1 $\pm$ 5,5	0,911
Курение в настоящее время, n (%)	9 (14,3)	10 (15,6)	0,833
Артериальная гипертензия, n (%)	52 (82,5)	55 (85,9)	0,600
ИБС, стенокардия I ФК, n (%)	25 (39,7)	23 (35,9)	0,664
ИБС, стенокардия II ФК, n (%)	15 (23,8)	18 (28,1)	0,580
ХСН II ФК, n (%)	46 (73,0)	44 (68,8)	0,597
ХСН III ФК, n (%)	17 (27,0)	20 (31,2)	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (17,5)	8 (12,5)	0,434
Систолическое АД, мм рт.ст. (M $\pm$ SD)	142,6 $\pm$ 13,9	144,8 $\pm$ 15,0	0,915
Диастолическое АД, мм рт.ст. (M $\pm$ SD)	83,7 $\pm$ 8,4	85,2 $\pm$ 9,6	0,907
ЧСС в покое, уд/мин (M $\pm$ SD)	78,5 $\pm$ 7,9	76,1 $\pm$ 7,2	0,823
pСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M $\pm$ SD)	85,2 $\pm$ 10,7	83,0 $\pm$ 12,8	0,895
вчТропонин I, нг/л (M $\pm$ SD)	15,1 $\pm$ 5,3	17,4 $\pm$ 6,0	0,774
NT-proBNP, пг/мл (M $\pm$ SD)	1068 $\pm$ 255	1143 $\pm$ 219	0,824
Расстояние ТШХ, м (M $\pm$ SD)	361 $\pm$ 64	340 $\pm$ 76	0,833
Время ЖЭС, % (M $\pm$ SD)	6,9 $\pm$ 2,8	6,4 $\pm$ 2,4	0,892
Неустойчивая ЖТ, n (%)	11 (17,5)	12 (18,8)	0,851
Фракция выброса ЛЖ, % (M $\pm$ SD)	37,2 $\pm$ 4,1	38,3 $\pm$ 4,0	0,848
E/e' (M $\pm$ SD)	15,9 $\pm$ 3,2	15,1 $\pm$ 3,6	0,868
Глобальная ПД ЛЖ, % (M $\pm$ SD)	-16,0 $\pm$ 2,8	-16,8 $\pm$ 3,4	0,856
КЖ по MHFLQ, баллы (M $\pm$ SD)	54,3 $\pm$ 7,1	55,6 $\pm$ 6,9	0,896
Лучевая терапия ЛМЖ, n (%)	20 (31,7)	17 (26,6)	0,521

Примечание. Здесь и далее ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФК - функциональный класс; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; АД - артериальное давление; ЧСС - частота сердечных сокращений; pСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта; ТШХ - тест шестиминутной ходьбы; ЖЭС - желудочковая экстрасистолия; ЖТ - желудочковая тахикардия; ЛЖ - левый желудочек; ПД - продольная деформация; КЖ - качество жизни; MHFLQ - Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической СН; ЛМЖ - левая молочная железа.

на сердечно-сосудистую систему за счет улучшения доступности натрийуретических пептидов, что, в свою очередь, приводит к вазодилатации, увеличению натрийуреза и диуреза, уменьшению воспаления миокарда, апоптоза, гипертрофии и фиброза с возможностью обратного развития или уменьшения ремоделирования ЛЖ и сосудов [18, 23, 24].

Продлевающие жизнь методы лечения хронической СН могут оказывать наиболее заметное влияние, если они применяются на ранних стадиях развития заболевания, когда ремоделирование желудочков является обратимым [25]. Полагаем, что в нашем исследовании подавление желудочковых аритмий в группе сакубитрила/валсартана является следствием обратного развития ремоделирования миокарда на фоне оптимизации лечения СН в условиях, когда компенсаторные возможности сердца обследованных пациенток еще не были исчерпаны. Вероятно, важную роль играли как выбор способа фармакотерапии, так и немедленное, уже на старте полихимиотерапии, ее усиление.

В рандомизированном исследовании PRADA [26] кандесартан, но не метопролол, при назначении вместе с адъювантной полихимиотерапией рака молочной железы, включавшей антрациклины, предотвращал ран-

нее снижение ФВ ЛЖ. Поэтому кандесартан был выбран при планировании нашей работы для применения в контрольной группе. Из класса β -адреноблокаторов только небиволол предупреждал значительное снижение ФВ ЛЖ и увеличение NT-proBNP при полихимиотерапии рака молочной железы с использованием антрациклинов [27], что способствовало его применению в нашем исследовании. Применение эплеренона в течение 6 месяцев не было связано со значительными различиями в функции желудочков по сравнению с плацебо у пациенток с раком молочной железы, леченных антрациклинами [28]. В консенсусе Европейского общества медицинской онкологии 2020 года рекомендуется рассмотреть профилактический прием ингибиторов АПФ или БРА II и/или селективных β -адреноблокаторов у пациентов, получающих кардиотоксичное лечение рака [12]. Учитывая, что в нашем исследовании участвовали больные с исходной СН со сниженной ФВ ЛЖ, требовалась наиболее активная ее терапия с тщательным контролем эффективности и безопасности.

Кроме оценки изменений ФВ ЛЖ в процессе кардиотоксичной химиотерапии желательны определять величину глобальной продольной деформации ЛЖ. Последний показатель позволяет точнее оцени-

вать снижение функции ЛЖ [29], однако не всегда доступен при проведении химиотерапии у онкологических больных. В перечень методик обследования целесообразно включать не только визуализирующие исследования, но и определение уровней биохимических маркеров (вТропонин I, NT-proBNP) [5, 12]. Учет динамики комплекса показателей позволял нам сделать вывод о возможности проведения полихимиотерапии у наблюдавшихся пациенток в полном объеме, а также констатировать превосходство схемы лечения, включавшей сакубитрил/валсартан, по сравнению со схемой, в составе которой применялся кандесартан.

Несмотря на в целом нейтральный результат исследования PARAGON-HF у больных с СН и сохраненной ФВ ЛЖ, субанализ его результатов показал большее снижение риска госпитализации по поводу СН у женщин, получавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с мужчинами [30]. Это позволяет предполагать возможность успешного применения в будущем сакубитрила/валсартана у женщин с СН и сохраненной/промежуточной ФВ ЛЖ.

Динамика основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в сопоставлявшихся группах ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно	Химиотерапия		
		1 курс	3 курса	Последний курс
Результаты лечения в группе сакубитрила/валсартана				
n	63	63	63	63
Бремя ЖЭС, %	6,9±2,8	7,2±3,0	4,1±1,7	2,0±1,3*
Неустойчивая ЖТ, n (%)	11 (17,5)	9 (14,3)	6 (9,5)	3 (4,8)*
Расстояние ТШХ, м	361±64	373±75	386±80	415±86*
КЖ по MNFLQ, баллы	54,3±7,1	51,4±5,7	47,0±5,9	44,9±5,1*
вчТропонин I, нг/л	15,1±5,3	15,4±4,8	17,2±5,3	17,1±4,8
NT-proBNP, пг/мл	1068±255	1006±272	829±241	745±183*
Фракция выброса ЛЖ, %	37,2±4,1	36,9±4,3	40,2±4,5	42,3±3,6*
E/e´	15,9±3,2	16,1±3,3	14,9±3,1	14,4±2,7
Глобальная ПД ЛЖ, %	-16,0±2,8	-15,7±2,5	-17,5±3,2	-18,6±3,3*
Результаты лечения в группе кандесартана				
n	64	64	64	64
Бремя ЖЭ, %	6,4±2,4	6,3±2,5	4,5±1,8	4,2±1,9
Неустойчивая ЖТ, n (%)	12 (18,8)	11 (17,2)	9 (14,1)	10 (15,6)
Расстояние ТШХ, м	340±76	348±69	361±75	372±80
КЖ по MNFLQ, баллы	55,6±6,9	56,2±6,7	55,4±5,8	54,1±6,3
вчТропонин I, нг/л	17,4±6,0	17,9±6,5	18,3±6,7	18,9±6,4
NT-proBNP, пг/мл	1109±217	1088±243	1052±208	916±181*
Фракция выброса ЛЖ, %	38,3±4,0	37,9±4,5	38,1±4,3	39,2±4,7
E/e´	15,9±3,6	15,4±3,8	15,0±3,3	14,8±4,0
Глобальная ПД ЛЖ, %	-16,0±3,3	-16,2±2,9	-16,6±3,7	-16,9±3,5

Примечание. * - $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы полагаем, что эффективность и безопасность лечения больных, получавших кардиотоксичную адъювантную полихимиотерапию рака молочной железы, уменьшение бремени желудочковых аритмий, отмечавшиеся в группе сакубитрила/валсартана, являлись следствием интенсификации лечения СН. Кардиотоксическое действие антрациклинов удается преодолевать благодаря выраженным позитивным влияниям современной фармакотерапии с применением сакубитрила/валсартана, обеспечивавшей нейрогормональные сдвиги, приводящие к ограничению ремоделирования миокарда при СН со сниженной ФВ ЛЖ. Обратное развитие патологического ремоделирования

желудочков может играть важную роль в модификации субстрата желудочковых аритмий, их предупреждении и устранении. Такое действие, по-видимому, нельзя называть прямым антиаритмическим эффектом в общепринятом понимании, но это не уменьшает его значимости. Наша работа, выполненная в одном центре на ограниченном контингенте больных, получавших терапию открытым способом, не может являться основанием для окончательных выводов, поэтому для подтверждения полученных результатов необходимы дополнительные исследования. Несмотря на указанные ограничения, сакубитрил/валсартан может рассматриваться в качестве перспективного компонента лечения СН со сниженной ФВ ЛЖ у женщин, получающих кардиотоксичную химиотерапию рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strongman H, Gadd S, Matthews A, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet*. 2019;394(10203): 1041-1054. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31674-5.
2. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J*. 2019;40(48): 3889-3897. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766.
3. Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10): 1447-1453. DOI: 10.1002/ehfj.1168.
4. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2): 198-210. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018.
5. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7: 26. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00026.
6. Voskoboinik A, Moss JD. Ventricular arrhythmias in heart failure with reduced ejection fraction. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(3): 282-288. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000733.
7. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(8): 474-502. DOI: 10.1038/s41569-020-0348-1. Online ahead of print.
8. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015;36(30): 1990-1997. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv186.
9. Канорский С.Г., Павловец В.П. Первый опыт применения валсартана/сакубитрила у женщин с сердечной недостаточностью и раком молочной железы, получающих адъювантную химиотерапию антрациклинами. *Медицинский совет*. 2019;(16): 42-48. [Kanorskiy S.G., Pavlovets V.P. First experience of using valsartan/sacubitril in women with heart failure and breast cancer receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16): 42-48. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-16-42-48.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3): 233-270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12): 1321-1360. DOI: 10.1093/ehjci/jew082.
12. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2): 171-190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
13. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9): 911-939. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
14. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36): 2768-2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
15. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11): 993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
16. El-Battrawy I, Pilsinger C, Liebe V, et al. Impact of sacubitril/valsartan on the long-term incidence of ventricular arrhythmias in chronic heart failure patients. *J Clin Med*. 2019;8(10): 1582. DOI: 10.3390/jcm8101582.
17. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring.

- toring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*. 2018;15(3): 395-402. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012.
18. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(10): 1074-1082. DOI: 10.1007/s00392-019-01440-y.
19. Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, et al. Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2018;8(7): e021108. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021108.
20. Valentim Gonçalves A, Pereira-da-Silva T, Galrinho A, et al. Antiarrhythmic Effect of sacubitril-valsartan: cause or consequence of clinical improvement? *J Clin Med*. 2019;8(6): 869. DOI: 10.3390/jcm8060869.
21. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? *Eur Heart J*. 2020;41(18): 1757-1763. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz553.
22. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(11): 1-10. DOI: 10.1001/jama.2019.12843.
23. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation*. 2016;133(11): 1115-1124. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.115.018622.
24. Iborra-Egea O, Gálvez-Montón C, Roura S, et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ Syst Biol Appl*. 2017;3: 12. DOI: 10.1038/s41540-017-0013-4.
25. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244): 121-128. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0. Online ahead of print.
26. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21): 1671-1680. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022.
27. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5): 2306-2310. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
28. Davis MK, Villa D, Tsang TSM, et al. Effect of eplerenone on diastolic function in women receiving anthracycline-based chemotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2019;2(1): 295-298. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.001.
29. Abou R, van der Bijl P, Bax JJ, Delgado V. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart*. 2020 May 13. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316215. Online ahead of print.
30. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5): 338-351. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.119.044491.

<https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-42-52>

МЕДИКАМЕНТОЗНО ИНДУЦИРОВАННЫЙ СИНДРОМ УДЛИНЁННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Г.А.Головина, В.К.Зафираки, Е.Д.Космачева

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница №1
им. проф. С.В.Очаповского», Краснодар, Россия

Рассматривается редкий, но потенциально фатальный медикаментозно индуцированный синдром удлиненного интервала QT, который может развиваться при приёме как кардиологических, так и некардиологических препаратов, обсуждаются вопросы его профилактики, диагностики и лечения.

Ключевые слова: медикаментозно индуцированный синдром удлиненного интервала QT; обморок; скорректированный интервал QT

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена: 09.09.2020 **Исправленная версия получена:** 28.09.2020 **Принята к публикации:** 29.09.2020

Ответственный за переписку: Головина Галина Алексеевна, E-mail: ggolovina.70@mail.ru

Для цитирования: Головина ГА, Зафираки ВК, Космачева ЕВ. Медикаментозно индуцированный синдром удлиненного интервала QT. *Вестник Аритмологии*. 2020;27(3): 42-52. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-42-52>.

DRUG-INDUCED LONG QT SYNDROME

G.A.Golovina, V.K.Zaphiraki, E.D.Kosmacheva

S.V.Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russian Federation

In this review drug-induced long QT interval syndrome is described. The authors discuss approaches for the prevention, diagnosis, and treatment of this potentially fatal complication.

Key words: drug-induced long QT; syncope; corrected QT interval

Conflict of Interests: nothing to declare

Received: 09.09.2020 **Corrected version received:** 28.09.2020 **Accepted:** 29.09.2020

Corresponding author: Galina Golovina, E-mail: ggolovina.70@mail.ru

For citation: Golovina GA, Zaphiraki VK, Kosmacheva ED. Drug-induced long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3): 42-52. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-42-52>.

Синдром удлиненного интервала QT (СУQT) характеризуется дисфункцией ионных каналов кардиомиоцитов, замедлением реполяризации желудочков, что проявляется патологическим удлинением интервала QT на ЭКГ и возникновением особого вида полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ), получившей название «torsades de pointes» (TdP), которая клинически чаще всего проявляется обмороком, но может стать причиной внезапной сердечной смерти (ВСС). Существуют 2 формы СУQT: врожденная и приобретенная. В большинстве случаев причиной приобретенного СУQT являются эффекты лекарственных средств (ЛС), удлиняющих интервал QT - медикаментозно индуцированный СУQT (МИСУQT).

История МИСУQT / torsades de pointes

Первым препаратом, лечение которым сопровождалось обмороками и случаями ВСС, был вошедший в клиническую практику в 1918 г. хинидин. Аритмии, ответственные за потери сознания при лечении хинидином, были зарегистрированы в 1964 году после появления метода длительного мониторирования ЭКГ A.Selzer и H.W.Wray Авторы описали обмороки и/или

внезапную остановку сердца (ВОС) при приёме хинидина с целью кардиоверсии хронической фибрилляции предсердий (ФП). Как правило, обмороки возникали на третий - четвёртый день терапии, без предвестников, сопровождались судорогами, длились от 30 до 120 секунд. На ЭКГ, представленных в статье, можно видеть удлинение интервала QT и особую полиморфную ЖТ [1].

В 1966 г. французский кардиолог F.Dessertenne при описании ЭКГ полиморфной ЖТ с последовательной сменой положительных QRS-комплексов на отрицательные и наоборот ввел термин «torsades de pointes», а к 1970 году совместно с коллегами представил её основные клинические характеристики. Тахикардия TdP возникала при удлинении интервала QT, преимущественно у женщин на фоне брадикардии и гипокалиемии, в большинстве случаев купировалась самопроизвольно, но могла трансформироваться в фибрилляцию желудочков (ФЖ), в её лечении первостепенное значение имели коррекция гипокалиемии и брадикардии [2, 3].

Первоначально возникновение TdP рассматривали как редкий проаритмический эффект при лечении

удлиняющими интервал QT антиаритмическими препаратами (ААП), но в конце 1980-х годов стало очевидно, что подобные побочные эффекты могут возникать не только при лечении ЛС, применяемыми в кардиологии. Революция в представлениях о проаритмогенных эффектах некардиологических препаратов произошла благодаря терфенадину - селективному антигистаминному препарату [4]. Терфенадин принимали миллионы людей, было выписано более 100 миллионов рецептов, поэтому возможность фатальных событий при лечении относительно безопасных для жизни аллергических заболеваний инициировала обсуждение вопросов регулирования и разработки лекарственных средств.

По данным ВОЗ за период с 1983 по 1999 г. было зарегистрировано 761 случай TdP, из которых 34 закончились смертельным исходом [5]. Десять препаратов, наиболее часто вызывавших МИСУQT, представлены в табл. 1 [5]. В 1990-х Агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США (Food and Drug administration - FDA) и Европейское агентство лекарственных средств начали требовать рутинного доклинического и клинического тестирования ЛС для определения их способности удлинять QT и вызывать TdP [6]. В результате 14 лекарственных средств были изъяты с рынка вследствие TdP, разработка неизвестного количества препаратов была остановлена [7]. В настоящее время наиболее полная информация о ЛС, удлиняющих интервал QT и вызывающих развитие TdP, доступна на веб-сайте Crediblemeds.org [8].

С 1957 года началось бурное изучение врожденного СУQT (ВСУQT). В настоящее время известно, что распространенность ВСУQT в общей популяции достигает 1 на 2000, часто (в 25% случаев) протекает как фенотип негативный вариант (с нормальными значениями QT на ЭКГ в покое), нередко клинически манифестирует ВСС при приеме ЛС, удлиняющих QT [9, 10]. Знания как о медикаментозном, так и о врожденном СУQT, оказались взаимодополняющими и используются при разработке алгоритмов и компьютерных программ оценки риска TdP [8, 11].

Лекарства, наиболее часто вызывавшие МИСУQT в период 1983-1999 гг

Лекарственное средство	TdP, n	Фатальная TdP, n	СПР, n	Доля TdP от СПР, %
Амиодарон	47	1	13725	0,34
Галоперидол	21	6	15431	0,14
Ибутилид	43	1	173	24,86
Кларитромицин	33	0	17448	0,19
Соталол	130	1	2758	4,71
Терфенадин	41	1	10047	0,41
Флуоксетин	20	1	70929	0,03
Хинидин	33	2	7353	0,45
Цизаприд	97	6	6489	1,49
Эритромицин	44	2	24776	0,18

Примечание. СПР - серьезные побочные реакции

Эпидемиология МИСУQT / «torsades de pointes»

Данные о заболеваемости МИСУQT немногочисленны. В Швеции, Германии и Италии ежегодная частота сообщений о МИСУQT/TdP составляет приблизительно 0,8-1,2 на миллион человеко-лет [12]. По данным проспективного эпидемиологического исследования, проведенного в Германии, заболеваемость МИСУQT составила 2,5 на миллион человеко-лет для мужчин и 4,0 на миллион человеко-лет для женщин [13]. МИСУQT ответственен за 5-7% всех случаев ВСС [12]. Исследователи данной проблемы считают, что точный учёт МИСУQT невозможен, в частности по причине преходящего характера аритмии, необходимости регистрации ЭКГ в момент события, отсутствия кодов в международной классификации болезней для шифровки, бесконтрольного приема препаратов, недооценки этого потенциально опасного для жизни неблагоприятного события врачами и другим медицинским персоналом.

Наиболее часто МИСУQT возникает при лечении ААП IA и III классов по классификации V. Williams, для которых блокада калиевых и/или натриевых каналов, замедление реполяризации и удлинение QTc являются основой терапевтического действия. МИСУQT при их назначении развивается в 1-5% случаев [2, 14]. МИСУQT осложнял лечение хинидином в 2,0-8,8% случаев, ибутилидом - в 6-8,3%, соталолом в 1,8-4,8%, дофетилидом - около 3%, амиодароном - около 0,71% случаев [15-22]. Ибутилид, дофетилид и соталол называют препаратами «высокого риска» МИСУQT/TdP. В отношении хинидина было показано, что тщательный отбор пациентов, коррекция факторов риска TdP, прежде всего гипокалиемии, позволяют снизить риск МИСУQT и сделать лечение более безопасным, чем при назначении таких препаратов III класса, как соталол [23, 24].

Общая частота МИСУQT при лечении некардиологическими ЛС значительно ниже - 0,01-0,001%, по некоторым данным 1 на 1000000 [25, 26]. Но даже при такой низкой частоте возникновения он является причиной более 15000 случаев ВСС в США ежегодно [27]. Спонтанные случаи МИСУQT/TdP зарегистрированы при лечении антибактериальными (эритромицин, кларитромицин, азитромицин, пентамидин, левофлоксацин), психотропными (амитриптилин, имипрамин, флуоксетин, циталопрам, галоперидол, тиоридазин, рисперидон, клозапин), антигистаминными (терфенадин, атемизол, гидроксизин), противоопухолевыми (триоксид мышьяка, вандетаниб), противогрибковыми (флуконазол), противомаларийными (хлорохин, гидроксихлорохин), желудочно-кишечными (теродилин, цизаприд, фамотидин) и другими ЛС. На долю некардиологических ЛС, удлиняющих QT и вызывающих МИСУQT, приходится 2-3% от всех назначаемых ЛС [28]. Таким образом, ЛС, удлиняющие интервал QTc, широко применяются в повседневной клинической практике

врачами различных специальностей, и их способность вызывать TdP не должна игнорироваться.

Нормальный и патологически удлинённый интервал QT

Продолжительность интервала QT непостоянна. Основными факторами, влияющими на его длительность, являются пол, возраст и частота сердечных сокращений (ЧСС). В молодом и среднем возрасте интервал QT у женщин более длинный, чем у мужчин. Гендерная разница появляется в подростковом возрасте, когда у мальчиков под воздействием тестостерона, ускоряющего ток калия через I_{Kr} , интервал QT укорачивается. Она сохраняется в молодом и среднем возрасте, достигая 12-15 мс, уменьшается в старших возрастных группах до 6-10 мс и практически нивелируется в пожилом возрасте [29]. Выраженная изменчивость длительности интервала QT связана с ЧСС, что вызывает необходимость расчета скорректированного интервала QT (QTc). Рекомендации по измерению QT и расчёту QTc, нормальные значения QTc приведены в табл. 2 [29-31].

Длительное время QTc считался удлинённым при значениях >440 мс для мужчин и >460 мс для женщин [29, 32]. Однако с учётом того, что такие значения встречаются у 10-20% лиц в популяции, эксперты рекомендуют считать QTc удлинённым при значениях, превышающих 99 перцентиль для здоровых лиц в постпубертатном периоде: 470 мс для мужчин и 480 мс для женщин [30, 31]. Значения QTc >500 мс считаются патологически удлинёнными с высоким аритмогенным потенциалом как для мужчин, так и для женщин, как при врождённом, так и при приобретённом СУQT [30]. В отношении МИСУQT показано, что повышенный риск развития TdP существует всегда, когда ЛС увеличивает QTc на 60-70 мс от исходного значения (ΔQTc), особенно когда увеличение происходит быстро (в пер-

вые дни лечения) [15, 33, 34]. Нередко возникновению TdP предшествует не только удлинение, но и деформация интервала QT, проявляющаяся изменением формы зубца «Т» вследствие увеличения терминальной её части от пика до конца волны Т (Tpeak - Tend), появлением зубца «U» [35, 36]. Макроальтернация зубца «Т» является редким предвестником TdP [30].

Механизм возникновения torsades de pointes, концепция пониженного резерва реполяризации

Проблема электрофизиологических механизмов возникновения TdP довольно сложная, сохраняется много нерешённых вопросов, интересующимся данной проблемой можно порекомендовать превосходные обзоры [2, 3, 14, 37]. В данном разделе представлены основные механизмы аритмогенеза TdP.

Интервал QT служит маркером реполяризации желудочков, однако он соответствует 0-3 фазам ПД, включая и стремительно протекающую фазу деполяризации, и длительную фазу реполяризации. Во время фазы деполяризации (0) вследствие активации натриевых каналов и входящего тока натрия мембранный потенциал достигает максимального значения. Фаза деполяризации сменяется фазой ранней реполяризации (1) и активируются входящие токи кальция, которые формируют фазу плато ПД (2). Последующая активация различных калиевых каналов приводит к реполяризации мембраны (3) до уровня мембранного потенциала покоя. Фаза реполяризации обусловлена преимущественно выходящими калиевыми токами. Калиевые каналы, по сравнению с натриевыми и кальциевыми, отличаются большим разнообразием [38]. Два важнейших тока реполяризации связаны с подтипами калиевых каналов, генерирующих токи задержанного выпрямления, I_{Ks} («медленный») и I_{Kr} («быстрый»). I_{Kr} является основным источником внешнего калиевого

Таблица 2.

Рекомендации по измерению QT и расчёту QTc [29-31]

Показатель	Рекомендации
Измерение QT	12-канальная запись ЭКГ при скорости 50 мм/с с амплитудой 0,5 мВ/см во II стандартном или V_5 отведениях.
	В случае трудностей с определением окончания зубца Т - в том отведении, где амплитуда зубца Т составляет как минимум 2 мм; документировать отведение, в котором проводилось измерение, для последующих корректных сравнений.
	Интервал QT измерять во всех 12 отведениях ЭКГ, а в дальнейших расчетах использовать отведение с самым длинным значением интервала QT (обычно V_2 или V_3).
Расчёт QTc	При синусовом ритме: По формуле Базетта: $QTc = \text{интервал QT} / RR^{1/2}$ при ЧСС от 60 до 100 уд/мин; По формуле Fridericia: $QTc = \text{интервал QT} / RR^{1/3}$ при ЧСС <60 или >100 уд/мин.
	При фибрилляции предсердий определить самый длинный и самый короткий RR, рассчитать QTc для каждого из них и вычислить среднее значение.
	При полной блокаде ножек пучка Гиса, постоянной желудочковой стимуляции измерить интервал JT, исключая длительность QRS из длительности QT ($JT = QT - QRS$), рассчитать QTc скорректированный на ширину QRS (QTc_{QRS}) по формуле: $QTc_{QRS} = QTc - (QRS - 120 \text{ мс})$.
Нормальные значения QTc, мс	< 460 мальчики и девочки в препубертатном периоде (1-15 лет).
	< 470 мужчины в постпубертатном периоде.
	< 480 женщины в постпубертатном периоде.

тока, обеспечивающего нормальную реполяризацию желудочков, а I_{Ks} играет ключевую роль в механизмах компенсации при недостаточной функции I_{Kr} .

В случаях ВСУQT мутации в генах калиевых каналов задержанного выпрямления $KCNQ1$ ($LQT1$) и $KCNH2/hERG$ ($LQT2$) снижают выходящие калиевые токи I_{Ks} и I_{Kr} соответственно, а мутации в гене $SCN5A$ ($LQT3$) усиливают поздний входящий натриевый ток I_{Na} . В случае МСУQT, подавляющее большинство лекарственных средств блокируют канал $KCNH2/hERG$, снижая быстрый компонент I_{Kr} [14]. Значительно реже ЛС блокируют натриевые каналы с увеличением позднего натриевого тока [39]. Другие калиевые каналы гораздо менее подвержены блокированию ЛС. Результатом мутаций и/или блокирования каналов ЛС является замедление реполяризации.

Замедление реполяризации создаёт условия для возникновения ранних постдеполяризаций, обуславливающих триггерную активность. С другой стороны, блокада тока I_{Kr} и замедление реполяризации более выражены в М-клетках среднего слоя миокарда, что усиливает существующие в норме различия в длительности реполяризации и потенциала действия между эндо-, эпикардом и средним слоем миокарда. Возникает неравномерное замедление реполяризации различных участков миокарда - трансмуральная дисперсия реполяризации. Триггерная активность из субэндокардиальных волокон Пуркинье, обусловленная ранними постдеполяризациями, инициирует развитие ЖТ типа TdP, а трансмуральная дисперсия реполяризации создаёт функциональный субстрат для re-entry, как возможного механизма поддержания тахикардии (рис. 1).

МСУQT возникает у небольшого числа лиц, принимающих ЛС, удлиняющие QT. Для объяснения этого была предложена теория «резерва реполяризации» [39]. Согласно этой теории врождённое или приобретённое снижение реполяризационных токов и/или усиление деполяризационных токов компенсируется многочисленными реполяризационными токами, составляющими резерв реполяризации, а I_{Ks} является важнейшим из них. При определённых условиях резерв реполяризации существенно снижается, компен-

саторные механизмы оказываются несостоятельными и назначение ЛС, замедляющих процессы реполяризации, приводит к патологическому удлинению QT и возникновению TdP. Условия или факторы риска для возникновения TdP можно подразделить на 3 группы: факторы риска TdP, связанные с пациентом, с лекарственным средством, с клиническим сценарием [8].

Факторы риска torsades de pointes

Факторы риска TdP, связанные с пациентом

К факторам риска, связанным с пациентом, относят женский пол, возраст старше 65 лет, этническую принадлежность, брадикардию, гипокалиемию, гипомagneмию, гипокальциемию, гипотермию, гипотиреоз, структурные заболевания сердца, гипертрофию левого желудочка и хроническую сердечную недостаточность (ХСН), воспаление, недавнюю конверсию ФП. Некоторые из этих факторов могут быть как непосредственной причиной приобретённого СУQT, так и способствовать возникновению МСУQT. Механизм действия некоторых факторов риска, связанных с пациентом, указан в табл. 3. К факторам риска, связанным с пациентом, относят и субклинический ВСУQT, а также трудно предсказуемые полиморфизмы генов ионных каналов сердца, полиморфизмы генов, кодирующих цитохром P450, участвующий в метаболизме ЛС, или генов транспортера ЛС, например Р гликопротеина.

Факторы риска TdP, связанные с лекарственным средством

Помимо различий в способности ЛС блокировать ионные каналы кардиомиоцитов, имеют значение любые факторы, повышающие концентрацию ЛС в сыворотке крови у конкретного пациента. Среди этих факторов быстрое введение ЛС, применение ЛС в высоких дозах, нарушение метаболизма ЛС при ингибировании функции изоформ цитохрома P450 (особенно CYP3A4), нарушение элиминации ЛС (почечная и / или печеночная дисфункция), генетические варианты, которые могут влиять на метаболизм ЛС.

ААП IА класса, такие как хинидин, дизопирамид, прокаинамид, вызывают TdP даже при использовании в низких терапевтических и субтерапевтических дозах

и увеличение дозы препарата не увеличивает риск аритмии [32]. Широко применяемые ААП III класса по-другому ведут себя в отношении МСУQT. Амиодарон и соталол значительно удлиняют QTc, однако частота возникновения TdP при лечении амиодароном значительно ниже, чем при лечении соталолом. Частота возникновения TdP при лечении амиодароном была 0,7% в семнадцати неконтролируемых исследованиях, включающих 2878 пациентов, а в семи других контролируемых исследованиях с количеством пациентов 1464, аритмоген-



Рис. 1. Схема аритмогенеза TdP, адаптировано из [32].

ного действия не наблюдалось [22]. Гипокалиемия, брадикардия, полиморфизм гена NOS1AP увеличивают риск развития TdP при лечении амиодароном [41]. При применении соталолола наблюдается прямая зависимость между дозой препарата и риском возникновения TdP: в дозе 80 мг/сутки частота возникновения TdP составила 0,3%, в дозе >680 мг - 3,8%. При лечении соталололом риск TdP выше у женщин, у больных с почечной недостаточностью и ХСН. Назначение соталолола противопоказано при клиренсе креатинина <40 мл/мин и QTc >450 мс [32].

МИСУQT при применении терфенадина является ярким примером влияния фармакокинетики препарата на риск развития TdP. Терфенадин блокирует I_{Kr} , однако в исследованиях с волокнами Пуркинье собак он никогда не вызывал удлинения потенциала действия, а в терапевтических дозах у здоровых лиц удлинял QTc в среднем не более, чем на 6 мс. Все случаи спонтанной TdP наблюдались при значительном превышении терапевтической концентрации терфенадина в сыворотке вследствие 1) ингибирования ферментов цитохрома P450 (CYP3A4), участвующих в биотрансформации терфенадина в кардио неактивный метаболит; 2) передозировке; 3) снижении метаболизма при заболеваниях печени (цирроз печени) [2].

Факторы риска TdP, связанные с клиническим сценарием

Примеры факторов риска TdP, связанных с клиническим сценарием, приведены в табл. 4. Анализ случаев МИСУQT показал, что пациенты могут длительно

принимать ЛС, удлиняющее QT, а TdP развивается после изменений в его клиническом состоянии или тактике ведения. Например, пациенты с ХСН могут длительно принимать препараты, удлиняющие QTc, пока под воздействием высоких доз диуретиков не разовьётся гипокалиемия. Антибактериальные препараты могут не только удлинять QTc, но и нарушать кишечную микрофлору с развитием диареи; электролитный дисбаланс будет разрешающим фактором, приводящим к развитию TdP. Назначение нескольких ЛС, удлиняющих интервал QT, является распространённым фактором риска МИСУQT. Например, по результатам ретроспективного анализа базы данных FDA Adverse Event Reporting System, половина зарегистрированных при лечении макролидами случаев TdP наблюдалась при их совместном применении с другими препаратами, удлиняющими интервал QT [42]. Обсуждается значение патологического рефлекс погружения, вызывающего TdP при плавании и/или при нырянии у пациентов, принимающих препараты, блокирующие калиевые каналы и удлиняющие QT [43, 44].

МИСУQT и субклинический ВСУИQT

Гипотеза о том, что пациенты с МИСУQT имеют генетическую предрасположенность, была выдвинута в 1982 г. P.J.Schwartz и A.J.Moss на основе сходства клинических проявлений приобретённого и ВСУИQT [8]. Гипотеза получила подтверждение в 2000 г. У пожилой женщины с МИСУQT, который проявился ВОС на фоне приёма цизаприда, была выявлена KCNQ1 мутация (LQT1) и, как следствие, снижение I_{Ks} . При-

Таблица 3.

Механизм действия некоторых факторов риска torsades de pointes, связанных с пациентом

Фактор риска	Механизм
Женский пол	Тестостерон и эстрадиол участвуют в регуляции реполяризации, прежде всего K^+ токов (тестостерон индуцирует повышение I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1} ; эстрадиол снижает I_{Kr}).
Этническая принадлежность	Частоты полиморфизма генов ионных каналов сердца имеют различное распределение среди этнических групп. Афроамериканцы имеют более высокий риск удлинения интервала QT, чем представители других национальностей.
Брадикардия, полная АВ блокада, паузы ритма	Увеличение длительности потенциала действия, фазы реполяризации, удлинение интервала QT при брадикардии (<60 уд/мин, особенно <45 уд/мин).
Гипотермия, гипотиреоз	Брадикардия, удлинение реполяризации.
Гипокалиемия	Уменьшается I_{Kr} по двум механизмам: 1) при гипокалиемии ингибирующее действие натрия на I_{Kr} становится более выраженным; 2) при гипокалиемии больше каналов $KCNH_2$, генерирующих I_{Kr} , находятся в неактивном состоянии из-за быстрой инактивации.
Гипомагниемия	Модуляция функции кальциевых каналов L-типа, что способствует возникновению ранних постдеполяризаций
После ИМ, при ХСН, ГКМП, СД	Снижение функции различных калиевых каналов
Недавняя конверсия ФП	Снижение частоты сердечных сокращений после преобразования в синусовый ритм
Аутоиммунные заболевания	Anti-Ro антитела взаимодействуют с hERG каналами и ингибируют I_{Kr}
Воспаление	Воспалительные цитокины (главным образом TNF-α, интерлейкин-1, интерлейкин-6) взаимодействуют с ионными каналами сердца и снижают реполяризационные токи K^+ .

Примечание. АВ - атриовентрикулярная, ИМ - инфаркт миокарда, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия, СД - сахарный диабет, ФП - фибрилляция предсердий.

ём цизаприда приводил к значительному удлинению QTс, а отмена - к нормализации QTс. Двое её сыновей оказались носителями мутации и имели нормальный интервал QTс. С тех пор исследования показали, что от 10 до 40% пациентов с МИСУQT являются носителями мутаций в генах, ответственных за ВСУQT [45-47]. Получены и первые практические выводы. Во-первых, латентно протекающий (фенотип негативный) ВСУQT может быть ответственен за 1/3 всех случаев МИСУQT. Во-вторых, исходные значения QTс у пациентов с МИСУQT (453 ± 39 мс) значительно превышали значения QTс у лиц контрольной группы (406 ± 26 мс), однако были короче, чем у пациентов с ВСУQT (478 ± 46 мс). В-третьих, у пациентов с МИСУQT преобладали KCNH2 мутации, на втором месте были KCNQ1 мутации. В-четвёртых, была предложена шкала для идентификации среди пациентов с МИСУQT носителей мутаций генов ВСУQT, к которым с высокой вероятностью относятся симптомные пациенты с МИСУQT в возрасте моложе 40 лет с QTс > 440 мс [46].

Таким образом, патологическое удлинение интервала QT является важнейшим, но не единственным фактором риска возникновения МИСУQT. Пациенты высокого риска развития МИСУQT - это женщины старше 65 лет, имеющие гипертрофию левого желудочка, нарушения ритма и проводимости, прежде всего ФП и брадиаритмии, страдающих ХСН, заболеваниями печени и/или почек и принимающих несколько ЛС, удлиняющих интервал QT.

Диагностика и клинические проявления torsades de pointes

Тахикардия типа TdP является специфичным проявлением СУQT. Понятия «веретенообразная ЖТ» и «ЖТ типа пируэт» являются эквивалентными [48]. TdP имеет характерные ЭКГ критерии [30].

1. Желудочковые комплексы уширены и деформированы, наблюдается постепенное изменение электрической оси сердца, проявляющееся сменой преобладающих положительных отклонений на преобладающие отрицательные, и наоборот. При длительном эпизоде ЭКГ картина напоминает форму веретена. Однако «форма веретена» выявляется не во всех отведениях ЭКГ, в некоторых отведениях ЖТ может производить впечатление «мономорфной». Это создаёт трудности распознавания TdP, особенно когда аритмия регистрируется только в одном или двух отведениях ЭКГ или

на сохраненных электрограммах имплантированного кардиовертера-дефибриллятора.

2. Эпизоду TdP предшествует «short-long-short pattern» - типичная последовательность RR-интервалов «короткий-длинный-короткий»: короткий RR между сокращением основного ритма и экстрасистолой, длинный RR, соответствующий компенсаторной паузе, короткий RR вследствие желудочковой экстрасистолы, преимущественно по типу R на T. Характерен «пауза-зависимый» феномен: следующий за компенсаторной паузой синусовый комплекс имеет ещё более длинный QT и расширенный, деформированный зубец «Т». «Short-long-short pattern» высоко специфичен для МИСУQT, а при ВСУQT регистрируется несколько реже [49].

3. Для начала TdP характерен период «разогрева»: первые несколько циклов ЖТ более длительные, чем последующие. Частота TdP составляет 160-240 уд/мин.

4. TdP часто прекращается самопроизвольно, последние 2-3 цикла отражают замедление аритмии. В некоторых случаях TdP трансформируется в ФЖ, которая прекращается дефибрилляцией либо приводит к ВСС.

Анализ 150 эпизодов TdP у 62 пациентов с МИСУQT показал, что длительность аритмии варьировала от 3 до 117 QRS, в среднем составила 16 ± 8 сокращений. При этом длительность цикла составляла от 193 до 364 мс, в среднем 279 ± 47 мс. Большинство пароксизмов TdP спонтанно купировались через 6-100 комплексов [50]. Согласно данным веб-сайта Crediblemeds.org, TdP приводит к неэффективному сердечному выбросу, выраженным нарушениям гемодинамики, быстрому развитию ишемии головного мозга. Обмороки возникают при длительности эпизодов TdP более 10 секунд, иногда протекают с тонико-клоническими судорогами вследствие ишемии головного мозга. При самопроизвольном прекращении TdP пациент быстро приходит в сознание. При длительности TdP более 1-2 минут или трансформации в ФЖ результатом является ВОС или ВСС. По данным ряда исследований частота трансформации TdP в ФЖ достигала 20%, а ВСС 15,6-16,6% [51-53].

Распознавание и диагностика TdP требует записи ЭКГ, которая, из-за редкости и непредсказуемости этой побочной реакции, далеко не всегда бывает возможной. Для улучшения идентификации случаев МИСУQT Международный консорциум по тяжелым побочным эффектам определил критерии трёх фено-

Таблица 4.

Факторы пуска torsades de pointes, связанные с клиническим сценарием

Комбинированная терапия несколькими ЛС, удлиняющими QT.
Комбинированная терапия с диуретиками, приводящая к гипокалиемии.
Комбинированная терапия с ЛС, блокирующими метаболизм QT-удлиняющего лекарства.
Развитие печёночной недостаточности у пациентов, получающих QT-удлиняющее лекарство, требующее печёночного метаболизма (например, метадон).
Рвота и диарея, приводящие к электролитному дисбалансу при приёме антибиотиков.
Длительная терапия ингибиторами протонной помпы, что приводит к гипомагниемии и гипокалиемии.
Терапия бета-адреноблокаторами и ивабрадином, приводящая к брадикардии.
Депрессия, приём токсических доз ЛС, удлиняющих QT (антипсихотических, антидепрессантов).

Примечание. ЛС - лекарственное средство.

типов МИСУQT: классического, вероятного и возможного [54]. Диагностика «классического МИСУQT» возможна при регистрации ассоциированной с удлинением интервала QT полиморфной ЖТ, включая характерный для её начала «short-long-short pattern» RR циклов (по меньшей мере, пяти ударов), вне зависимости от исхода (спонтанное прекращение или трансформация в ФЖ). Случай определяется как «вероятный МИСУQT», когда удаётся задокументировать лишь полиморфную ЖТ и/или ФЖ, ставших причиной обморока, ВОС или ВСС, но начало аритмии, характерный «short-long-short pattern», не были зарегистрированы, при условии регистрации удлинённого QTc. «Возможный МИСУQT» диагностируется когда на фоне значительного удлинения интервала QTc на ЭКГ (QTc > 550 мс) возникают обмороки, однако желудочковая аритмия не была документирована. Нейромедиаторный и неврологический генез потери сознания должны быть исключены. Для всех фенотипов характерна причинно-следственная связь между приемом ЛС, удлиняющих интервал QT, удлинением QTc, аритмией и эпизодами потери сознания или ВСС. Отмена ЛС должна сопровождаться уменьшением или нормализацией длительности QT в течение времени, согласующимся с фармакологией препарата. Аритмия или обмороки должны разрешаться аналогичным образом.

Временной интервал между началом приёма ЛС, удлиняющего QT, и возникновением МИСУQT/TdP имеет важное значение для клинициста и зависит от многих факторов. Время возникновения МИСУQT при назначении ряда ЛС по данным исследования, проведённого на основе базы данных Japan Adverse Drug Event Report, представлены в табл. 5 [55]. Как правило, ААП, ингибирующие калиевый канал KCNH2/hERG, вызывают электрофизиологические изменения сразу после введения, а МИСУQT возникает через несколько дней после приёма препарата внутрь и в пределах первых суток при внутривенном введении. Что касается соталола, то в США для минимизации риска возникновения TdP, подбор терапевтической дозы рекомендовали проводить в стационаре в течение, как минимум, трёх дней [32]. МИСУQT при назначении некардиологических препаратов, удлиняющих интервал QT, возникает, как правило, через более длительный срок. Анализ 114 случаев МИСУQT/TdP вследствие приёма некардиологических препаратов показал, что он развился в течение 72 часов после начала пероральной терапии только у 18% пациентов, между 3 и 30 днями терапии - у 42%, а более чем через 1 месяц - у 40%

пациентов [56]. Эти сведения важны для определения длительности наблюдения за пациентами, принимающими ЛС, удлиняющие интервал QT, с целью предотвращения ВСС.

Рекомендации по ведению пациентов с МИСУQT

Рекомендации по ведению пациентов с МИСУQT были представлены в соответствующих документах и суммированы ниже [30, 57, 58].

Меры по профилактике МИСУQT

1. Не превышать терапевтические дозы ЛС, удлиняющих интервал QT.
2. По возможности избегать назначения ЛС, удлиняющих интервал QT, пациентам с заболеванием сердца или другими факторами риска TdP, в каждом случае взвешивая соотношение риск проаритмического действия / польза терапевтического действия.
3. Избегать одновременного назначения ЛС, удлиняющего интервал QT и метаболизирующегося в печени через систему цитохрома P450 (CYP3A4), и препаратов, ингибирующих эту систему. Активность CYP3A4 может быть подавлена широким спектром ЛС, включая некоторые макролидные антибиотики, кетоконазол и родственные противогрибковые препараты, циметидин, флуоксетин, ингибиторы протеаз, амиодарон, сок грейпфрута.
4. Не назначать ЛС, удлиняющее интервал QT, с препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс, с другими препаратами, удлиняющими интервал QT.
5. Регистрировать ЭКГ перед назначением ЛС, удлиняющего интервал QT. Мониторировать QTc в первые дни лечения. ЭКГ предикторами возникновения TdP являются: QTc > 500 мс, ΔQTc ≥ 60 мс, расширение и деформация зубца T-U (более выражены после пауз), альтернация зубца «Т», вновь возникшие желудочко-

Таблица 5.

Время возникновения МИСУQT при назначении ряда лекарственных средств

Фармакологическая группа	Название препарата	N	День возникновения МИСУQT*
Антиаритмические препараты	Дизопирамид (внутрь)	17	3,0 (1,0-22,0)
	Флекаинид (внутрь)	14	9,0 (4,8-12,5)
	Амиодарон (внутрь)	23	3,0 (0,0-12,0)
	Амиодарон (в/в)	20	0,0 (0,0-1,8)
Психотропные препараты	Галоперидол (внутрь)	5	16,0 (8,0-49,0)
	Галоперидол (в/в)	8	11,0 (3,0-19,0)
	Пароксетин (внутрь)	6	3,5 (0,8-47,8)
	Сульпирид (внутрь)	11	10,0 (8,0-27,0)
	Рisperидон (внутрь)	10	11,5 (1,0-16,0)
Нейротропные препараты	Донепизил (внутрь)	13	14,0 (1,5-30,0)
Антибактериальные препараты	Кларитромицин (внутрь)	37	7,0 (3,0-21,0)
	Моксифлоксацин (внутрь)	27	0,0 (0,0-6,0)
Средства, понижающие секрецию желез желудка	Фамотидин (внутрь)	11	10,0 (2,0-20,0)
	Фамотидин (в/в)	6	10,5 (2,3-30,3)
Противоопухолевые препараты	Мышьяка триоксид (в/в)	50	11,0 (4,0-18,8)
	Нилотиниб (внутрь)	27	8,0 (2,0-18,0)

Примечание. N - число проанализированных случаев, в/в - внутривенно, * - медиана (25%-75%).

вые эктопии, такие как желудочковая экстрасистолия, неустойчивая полиморфная ЖТ.

6. Госпитализировать пациентов для мониторингирования ЭКГ если QTc >500 мс, Δ QTc $\geq$ 60 мс, удлинение QTc сопровождается появлением обмороков, признаками электрической нестабильности на ЭКГ (альтернация зубца «Т», атриовентрикулярная блокада, расширение QRS, желудочковая эктопия).

Лечение МИСУQT

1. Отменить любые ЛС, удлиняющие интервал QT. Коррекция электролитных нарушений, прежде всего гипокалиемии (до уровня 4,5-5,0 ммоль/л). Дефибриллятор размещается рядом с постелью больного.
2. Устойчивые, спонтанно не прекращающиеся пароксизмы TdP, вызывающие нарушение гемодинамики, купируются дефибрилляцией.
3. TdP склонна к рецидивированию. В этих случаях терапией первой линии является внутривенное введение сульфата магния 2 г за 1-2 минуты, при необходимости введение можно повторить. Сульфат магния эффективно купирует TdP вне зависимости от уровня магния в плазме и без редукции интервала QT. Механизм связывают с влиянием сульфата магния на ток кальция и амплитуду ранних постдеполяризаций.
4. При отсутствии эффекта от сульфата магния следующим шагом является временная ЭКС для достижения

ЧСС >70 уд/мин. С этой же целью может назначаться изопроterenол. Учащение ритма сердца приводит к укорочению QTc.

Почему важно идентифицировать пациентов с МИСУQT.

1. Пациенты с МИСУQT имеют чрезвычайно высокий риск развития рецидива TdP. Они должны избегать применения препаратов, удлиняющих интервал QT (www.qtdrugs.org). При отсутствии доступных альтернатив препараты, удлиняющие интервал QT, следует назначать с большой осторожностью и в условиях тщательного контроля.
2. При лечении пациентов с МИСУQT не допускать возникновения гипокалиемии, брадикардии и других факторов риска развития TdP.
3. При сборе анамнеза у пациентов с МИСУQT особое внимание следует уделять выявлению случаев ВСС и/или обмороков неясного генеза как у пациента, так и у членов его семьи. При наличии случаев ВСС и/или обмороков неясного генеза необходимо зарегистрировать ЭКГ у всех родственников 1-ой степени родства, рассмотреть вопрос о генетическом тестировании для исключения мутаций, связанных с ВСУQT.

Примером воплощения этих рекомендаций в реальную клиническую практику является руководство по предотвращению TdP при терапии COVID-19 [31].

Приводим два случая пациенток, поступивших в Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница №1 (НИИ ККБ №1), с недавно возникшими обмороками и удлинённым интервалом QT на ЭКГ (рис. 2 и 3). Пациентка 1, 68 лет, более 10 лет страдала гипертонической болезнью, в 2017 г. перенесла Q-позитивный инфаркт миокарда (ИМ) передней стенки левого желудочка и аортокоронарное шунтирование, в том же году была выявлена хроническая болезнь почек СЗА. По поводу зарегистрированного в остром периоде ИМ пароксизма ФП был назначен амиодарон, который пациентка принимала в дозе 200 мг в день вплоть до марта 2019 г. Рецидивов пароксизмов ФП не наблюдалось, однако в марте 2019 года амиодарон был заменён на соталол в дозе 80 мг в день. Кроме антиаритмической терапии пациентка получала гипотензивную, антиагрегантную и гиполипидемическую терапию. Через несколько дней после начала приёма соталола у пациентки появились обмороки, всего за

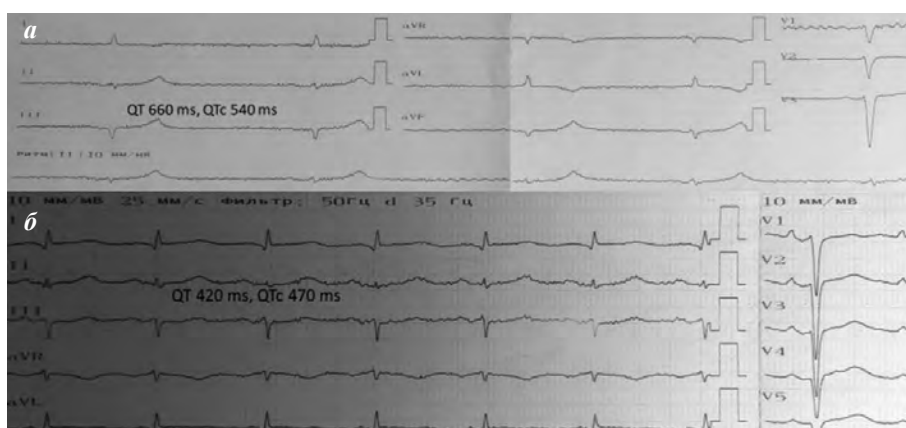


Рис. 1. ЭКГ пациентки 1 при поступлении (а) и через шесть дней после отмены соталола (б).



Рис. 2. ЭКГ пациентки 2 при поступлении (RR - 1080 мс, QT - 600 мс, QTc (Fridericia) - 580 мс).

две недели произошло 4 обморока. Обмороки возникали при обычной работе по дому, после вставания, из положения стоя; симптомов-предвестников пациентка не отмечала; падения сопровождались незначительными ушибами; восстановление сознания было быстрым и полным. На момент поступления в НИИ ККБ №1 отмена соталола составила двое суток, у пациентки зарегистрирована синусовая брадикардия 30-35 уд/мин, QT 660 мс, QTc (Fridericia) 540 мс, уровень креатинина крови составил 735 мкмоль/л, калий крови 6,3-5,7 ммоль/л. По поводу острого повреждения почек гипоксического генеза был проведён сеанс гемодиализа, после чего наблюдался быстрый регресс брадикардии и патологического удлинения интервала QTc. На шестые сутки после отмены соталола QTc (Bazett) составил 470 мс. По данным электронной амбулаторной карты QTc в сентябре 2017 г составлял 447 мс, в ноябре 2017 г. - 450 мс, в марте 2018 г. - 420 мс, в июле 2018 г. - 448 мс, в январе 2019 г. - 475 мс. При выписке антиаритмические препараты пациентке не назначались. После выписки период наблюдения составил 13 месяцев, обмороки не рецидивировали, QTc на визитах составлял 470-490 мс, СКФ CKD EPI 45 мл/мин/1,73 м².

Пациентка 2, 69 лет без сердечно-сосудистых и других заболеваний в анамнезе, за три дня до поступления в НИИ ККБ №1 был назначен соталол в дозе 320 мг в сутки по поводу впервые возникшей тахикардии (о виде аритмии пациентка не информирована, ЭКГ не предоставлена). На второй день лечения сердцебиение прекратилось, а на третий день лечения появились обмороки (всего два обморока в положении сидя и в положении лёжа, без предвестников, кратковременные, восстановление сознания полное). На ЭКГ при поступлении зарегистрирована синусовая брадикардия 54 уд/мин, правожелудочковая экстрасистолия с периодами бигеминии, умеренные нарушения реполяризации в передне-перегородочной, верхушечной областях ЛЖ, QTc (Fridericia) 580 мс. При мониторинговании ЭКГ в стационаре TdP не была зарегистрирована, обмороки не рецидивировали. Через три дня после отмены соталола на фоне синусового ритма 50 уд/мин QTc (Fridericia) 487 мс,

нарушений реполяризации не зарегистрировано. При обследовании был выявлен субклинический гипотиреоз (тиреотропный гормон 5,48 мкМЕ/мл, свободный T4 10, 34 пмоль/л). Спустя месяц после отмены соталола обмороки не рецидивировали, на ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм 94 уд/мин, QTc (Bazett) 430 мс. В амбулаторной карте пациентки имелась ЭКГ 2007 г.: ритм синусовый 68/мин, нормальное положение ЭОС, QTc (Bazett) 380 мс. В обоих случаях патологическое удлинение интервала QT осталось незамеченным на догоспитальном этапе и, следовательно, обмороки не были расценены как проявление возможного МИСУQT.

В обоих случаях у пациенток возможен МИСУQT, который клинически проявлялся рецидивирующими обмороками, возникшими на фоне патологического удлинения интервала QTc вследствие приёма соталола - препарата с известным риском TdP. В обоих случаях имелись множественные факторы риска TdP. В первом случае факторами риска TdP были женский пол, возраст более 65 лет, ИБС, нарушение выделения соталола на фоне почечной недостаточности, назначение соталола без учёта периода выведения амиодарона, брадикардия. Во втором случае имелись следующие факторы риска TdP: женский пол, возраст более 65 лет, брадикардия, гипотиреоз. Отмена соталола привела в первом случае к укорочению интервала QTc, во втором случае - к нормализации QTc. После отмены соталола обмороки не рецидивировали в обоих случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МИСУQT является редкой, потенциально фатальной побочной реакцией применения как кардиологических, так и некардиологических ЛС, удлиняющих интервал QT. Большинство пациентов имеют легко определяемые факторы риска возникновения TdP. Врачи различных специальностей, назначая препараты, удлиняющие интервал QT пациентам с факторами риска TdP, должны взвешивать соотношение пользы и риска терапии, мониторировать интервал QT, а при выявлении его патологического удлинения принять меры по предотвращению возникновения TdP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*. 1964;30: 17-26. DOI:10.1161/01.cir.30.1.17.
2. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4): 760-81. DOI:10.1124/pr.110.00372.
3. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350(10): 1013-22. DOI:10.1056/NEJMr032426.
4. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, et al. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA*. 1990;264(21): 2788-90. DOI:10.1001/jama.1990.03450210088038.
5. Dapto B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J*. 2001;3(suppl K): K70-80. DOI:10.1016/S1520-765X(01)90009-4.
6. Shah RR. Drugs, QT interval prolongation and ICH E14: the need to get it right. *Drug Saf*. 2005;28(2): 115-125. DOI:10.2165/00002018-200528020-00003.
7. Ninan B, Wertheimer A. Withdrawing drugs in the US versus other countries. *Innov Pharm*. 2012;3: 1-12. DOI:10.24926/iip.v3i3.269.
8. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the unpredictable: drug-Induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13): 1639-50. DOI:10.1016/j.jacc.2015.12.063.
9. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120(18): 1761-7. DOI:10.1161/circulationaha.109.863209.

10. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(1): 51-9. DOI:10.1016/j.jacc.2010.07.038.
11. Grindrod KA, Nagge J. Simplifying QT prolongation for busy clinicians. *Can Fam Physician*. 2019;65(4): 268-70.
12. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, et al. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(3): 386-95. DOI:10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x.
13. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, et al. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace*. 2014;16(1): 101-8. DOI:10.1093/europace/eut214.
14. Roden DM, Viswanathan PC. Genetics of acquired long QT syndrome. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2025-32. DOI:10.1172/JCI25539.
15. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J*. 1986;111(6): 1088-93. DOI:10.1016/0002-8703(86)90010-4.
16. Bauman JL, Bauernfeind RA, Hoff JV, et al. Torsade de pointes due to quinidine: observations in 31 patients. *Am Heart J*. 1984;107(3): 425-30. DOI:10.1016/0002-8703(84)90081-4.
17. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation*. 1996;94(7): 1613-21. DOI:10.1161/01.cir.94.7.1613.
18. Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Hief C, et al. Efficacy and safety of d,l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2): 487-95. DOI:10.1016/s0735-1097(97)00190-3.
19. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation*. 1996;94(10): 2535-41. DOI:10.1161/01.cir.94.10.2535.
20. Hohnloser SH. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: types, risks, and management. *Am J Cardiol*. 1997;80(8A): 82G-9G. DOI:10.1016/s0002-9149(97)00717-0.
21. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(12): 857-65. DOI:10.1056/NEJM199909163411201.
22. Hohnloser SH, Klingenhöben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med*. 1994;121(7): 529-35. DOI:10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00009.
23. Тавровская ТВ, Фицева НС, Тимофеев А.В., Третьяков В.П. Кардиоверсия хинидином при недавно развившейся фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2008;51: 14-21. [Tavrovskaya TV, Fitseva NS, Timofeev AV, Tret'yakov VP. Quinidine cardioversion in recently developed atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2008;51: 14-21. (In Russ.)].
24. Farkas A, Leprán I, Papp JG. Proarrhythmic effects of intravenous quinidine, amiodarone, D-sotalol, and almokalant in the anesthetized rabbit model of torsade de pointes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39(2): 287-97. DOI:10.1097/00005344-200202000-00016.
25. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2000;47(2): 219-33. DOI:10.1016/s0008-6363(00)00119-x.
26. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016;594(9): 2459-68. DOI:10.1113/JP270526.
27. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2005;26(19):2007-12. DOI:10.1093/eurheartj/ehi312.
28. De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N, Ferguson J. QTc and psychotropic drugs. *Lancet*. 2000;356:75-6. DOI:10.1016/S0140-6736(05)73412-7.
29. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11): 982-91. DOI:10.1016/j.jacc.2008.12.014.
30. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8): 1047-60. DOI:10.1161/circulationaha.109.192704.
31. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6): 1213-21. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.03.024.
32. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003;89(11): 1363-72. DOI:10.1136/heart.89.11.1363.
33. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA*. 1993;269: 1532-36. DOI: 10.1001/jama.1993.03500120070028.
34. De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, et al. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2): 216-23. DOI:10.1111/j.1365-2125.2006.02722.x.
35. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(3): 320-8. DOI:10.1016/j.jacc.2006.08.058.

36. Kawabata M, Hirao K, Takeshi S, et al. Torsades de pointes related to transient marked QT prolongation following successful emergent percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *J Electrocardiol.* 2008;41(2): 117-22. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2007.09.009.
37. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and electrophysiology of torsade de pointes. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019;8(2):122-30. DOI:10.15420/aer.2019.8.3.
38. Миронов Н.Ю., Голицын С.П. Калиевые каналы клеток проводящей системы сердца и рабочего миокарда: структурно-функциональные особенности, патофизиологическое и клиническое значение. *Кардиология.* 2013 (11);53: 66-75. [Mironov N.Yu., S.P. Golitsyn S.P. Cardiac potassium channels: molecular structure, physiology, pathophysiology and therapeutic implications. *Kardiologiya.* 2013;53: 66-75. (In Russ.)].
39. Yang T, Chun YW, Stroud DM, et al. Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current. *Circulation.* 2014;130(3): 224-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007765.
40. Roden DM. Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21(5): 1029-34. DOI:10.1111/j.1540-8159.1998.tb00148.x.
41. Jamshidi Y, Nolte IM, Dalageorgou C, et al. Common variation in the NOS1AP gene is associated with drug-induced QT prolongation and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(9): 841-50. DOI:10.1016/j.jacc.2012.03.031.
42. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(2): 197-200. DOI: 10.1086/340861 PMID: 12087527.
43. Vincenzi FF, Lunetta P. Citalopram-induced long QT syndrome and the mammalian dive reflex. *Drug Saf Case Rep.* 2015;2(1): 12. DOI:10.1007/s40800-015-0013-5.
44. Vincenzi FF. Drug-induced long QT syndrome increases the risk of drowning. *Med Hypotheses.* 2016;87: 11-3. DOI:10.1016/j.mehy.2015.12.015.
45. Yang P, Kanki H, Drolet B, et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation.* 2002;105(16): 1943-8. DOI:10.1161/01.cir.0000014448.19052.4c.
46. Itoh H, Crotti L, Aiba T, et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J.* 2016;37(18):1456-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehv695.
47. Itoh H, Sakaguchi T, Ding WG, et al. Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(5): 511-23. DOI:10.1161/CIRCEP.109.862649.
48. Шубик ЮВ. Двухнаправленная желудочковая тахикардия: что это? *Вестник аритмологии.* 2019;26(4): 59-63. [Shubik YuV. Bidirectional ventricular tachycardia: what is it? *Journal of Arrhythmology.* 2019;26(4): 59-63. (In Russ.)]. DOI: 10.35336/VA-2019-4-59-63.
49. Viskin S, Fish R, Zeltser D, et al. Arrhythmias in the congenital long QT syndrome: how often is torsade de pointes pause dependent? *Heart.* 2000;83(6): 661-666. DOI:10.1136/heart.83.6.661.
50. El-Sherif N, Turitto G. The long QT syndrome and torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22(1 Pt 1): 91-110. DOI:10.1111/j.1540-8159.1999.tb00305.x.
51. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, et al. Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2(5): 806-17. DOI:10.1016/s0735-1097(83)80226-5.
52. Salle P, Rey JL, Bernasconi P, et al. Les torsades de pointe. Apropos de 60 observations [Torsades de pointe. Apropos of 60 cases]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1985;34(6): 381-8. PMID 4026164.
53. Coughtrie AL, Behr ER, Layton D, et al. Drugs and life-threatening ventricular arrhythmia risk: results from the DARE study cohort. *BMJ Open.* 2017;7(10): e016627. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016627.
54. Behr ER, January C, Schulze-Bahr E, et al. The International Serious Adverse Events Consortium (iSAEC) phenotype standardization project for drug-induced torsades de pointes. *Eur Heart J.* 2013;34(26): 1958-63. DOI:10.1093/eurheartj/ehs172.
55. Sasaoka S, Matsui T, Hane Y, et al. Time-to-onset analysis of drug-induced long QT syndrome based on a spontaneous reporting system for adverse drug events. *PLoS One.* 2016;11(10): e0164309. DOI:10.1371/journal.pone.0164309.
56. Zeltser D, Justo D, Halkin A, et al. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(4): 282-290. DOI:10.1097/01.md.0000085057.63483.9b.
57. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J.* 2006;27(17): 2099-140. DOI:10.1093/eurheartj/ehl199.
58. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace.* 2013;15(10): 1389-406. DOI:10.1093/europace/eut272.

<https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-53-57>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕСКОЛЬКИХ ВАРИАНТОВ ФАСЦИКУЛЯРНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ У ГРУДНОГО РЕБЁНКА С ПОМОЩЬЮ КОМБИНИРОВАННОГО ФАРМАКО-ИНВАЗИВНОГО ПОДХОДА

М.Р.Дишеков¹, Ф.Г.Рзаев², М.В.Горев², Ш.Г.Нардая³, С.О.Ефремов¹, М.А.Абрамян¹

¹Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» МЗ РФ;

³Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского, Москва, Россия

Идиопатическая фасцикулярная желудочковая тахикардия (ЖТ), в большинстве случаев чувствительная к верапамилу с высокой эффективностью устраняется с помощью радиочастотной абляции (РЧА). В данной работе мы хотим продемонстрировать наш опыт эффективного использования катетерной РЧА у ребёнка 12 месяцев, страдавшего часто рецидивировавшими пароксизмами ЖТ, сопровождавшимися синкопальными состояниями.

Ключевые слова: полиморфная; фасцикулярная; желудочковая тахикардия; электрофизиологическое исследование; радиочастотная абляция; антиаритмическая терапия

Конфликт интересов: не заявляется

Рукопись получена: 24.07.2020 **Исправленная версия получена:** 04.09.2020 **Принята к публикации:** 04.09.2020

Ответственный автор: Дишеков Мурат Русланович, E-mail: mdishekov@gmail.com

Для цитирования: Дишеков МР, Рзаев ФГ, Горев МВ, Нардая ШГ, Ефремов СО, Абрамян МА. Клинический случай успешного лечения нескольких вариантов фасцикулярной желудочковой тахикардии у грудного ребёнка с помощью комбинированного фармако-инвазивного подхода. *Вестник аритмологии*. 2020; 27(3):53-57. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-53-57>.

SUCCESSFUL MANAGEMENT OF SEVERAL TYPES OF FASCICULAR VENTRICULAR TACHYCARDIAS IN AN 1-YEAR OLD GIRL USING A COMBINED PHARMACOLOGICAL AND INVASIVE APPROACH

M.R.Dishekov¹, F.G.Rzaev², M.V.Gorev², Sh.G.Nardaya³, S.O.Efremov¹, M.A.Abramyan¹

¹Morozovskaya Children's City Hospital Moscow, Russia; ²FSBEI HE «A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; ³I.V.Davidovsky Moscow City Hospital, Russia

Idiopathic fascicular ventricular tachycardia (VT), which in most cases is sensitive to verapamil, is eliminated with high efficiency using radiofrequency ablation (RFA). In this case, we would like to demonstrate our experience of the effective use of catheter RFA in a 12-month-old child who suffered from frequent recurrent VT paroxysms accompanied by syncope.

Key words: polymorphic; fascicular; ventricular tachycardia; electrophysiology study; radiofrequency ablation; antiarrhythmic drug therapy

Conflict of Interests: nothing to declare

Received: 24.07.2020 **Corrected version received:** 04.09.2020 **Accepted:** 04.09.2020

Corresponding author: Murat Dishekov, E-mail: mdishekov@gmail.com

For citation: Dishekov MR, Rzaev FG, Gorev MV, Nardaya ShG, Efremov SO, Abramyan MA. Successful management of several types of fascicular ventricular tachycardias in an 1-year old girl using a combined pharmacological and invasive approach. *Journal of Arrhythmology*. 2020; 27(3):53-57. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-53-57>.

Идиопатическая пароксизмальная желудочковая тахикардия (ЖТ), исходящая из передней ветви левой ножки пучка Гиса является редкой ЖТ, которая встречается в разных возрастных группах пациентов. Впервые сообщение о желудочковой тахикардии, исходящей из левой ножки пучка Гиса, сделали в 1979 году D.Zipes et al, которые описали ЖТ с морфологией QRS комплекса по типу блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и отклонением электрической оси сердца (ЭОС) влево (ЖТ из области задней ветви левой нож-

ки пучка Гиса (ЛНПГ)) [1]. В.Belhassen et al. в 1981 г описали чувствительность подобной ЖТ к верапамилу, с тех пор данная ЖТ называется тахикардией Белхассена или идиопатической верапамил-чувствительной фасцикулярной тахикардией [2]. Хотя первоначально данная ЖТ была описана у взрослых пациентов, позже появились сообщения о возможности ее возникновения у новорожденных и младенцев [3]. Данная аритмия развивается по механизмам re-entry или повышенного автоматизма в клетках волокон Пуркинье. Использо-

ние для купирования ЖТ вагусных маневров и аденозина, как правило, неэффективно.

Девочка в возрасте 10 месяцев (масса тела 8 кг) была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Морозовской детской больницы по поводу пароксизма тахикардии с частотой желудочковых сокращений до 300 ударов в минуту, сопровождавшегося беспокойством и сильным плачем. По ЭКГ в момент приступа регистрировалась тахикардия с комплексами QRS, уширенными по типу БПНПГ с отклонением ЭОС вправо и вентрикуло-атриальной диссоциацией. Диагностирована фасцикулярная ЖТ из области передней ветви левой ножки пучка Гиса (рис. 1.)

При проведении трансторакальной эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием данных за наличие врождённого порока сердца и другую структурную патологию сердца не получено, сократительная функция сердца сохранена. Многократное болюсное введение аденозинтрифосфата не купировало аритмию, в связи с чем синусовый ритм был восстановлен наружной синхронизированной кардиоверсией. В последующем отмечались частые рецидивы ЖТ на фоне антиаритмической терапии (ААТ) (амиодарон, пропранолол, пропафенон, лидокаин). Купирование тахикардии происходило только при в/в инфузии верапамила в дозе 0,1 мг/кг в течении 10-20 мин (при удовлетворительном состоянии пациентки) или с помощью наружной кардиоверсии (при нестабильной гемодинамике). В последующем был перорально назначен верапамил в дозе 1 мг/кг/сут в 3 приёма, на фоне чего ЖТ не рецидивировала, и ребёнок был выписан из стационара. При лечении верапамилем склонности

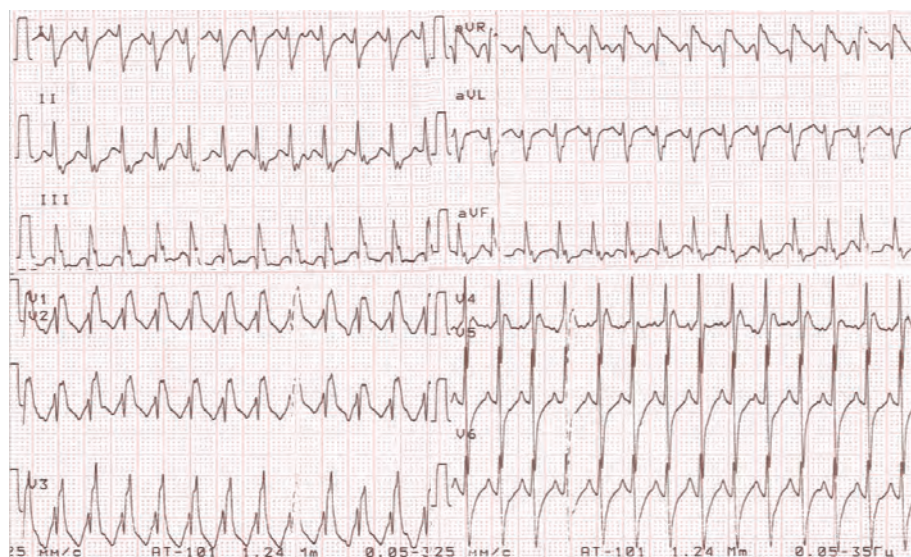


Рис. 1. Электрокардиограмма ребёнка во время пароксизма желудочковой тахикардии (здесь и далее - ЖТ).

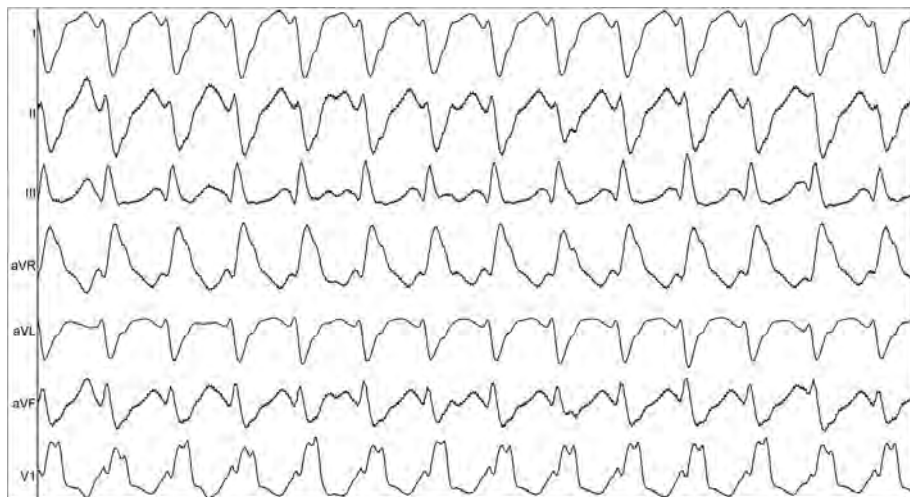


Рис. 2. Электрокардиограмма при ЖТ-1 с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса (здесь и далее - БПНПГ) и отклонением электрической оси сердца (здесь и далее - ЭОС) вправо, с длиной цикла 190 мс.

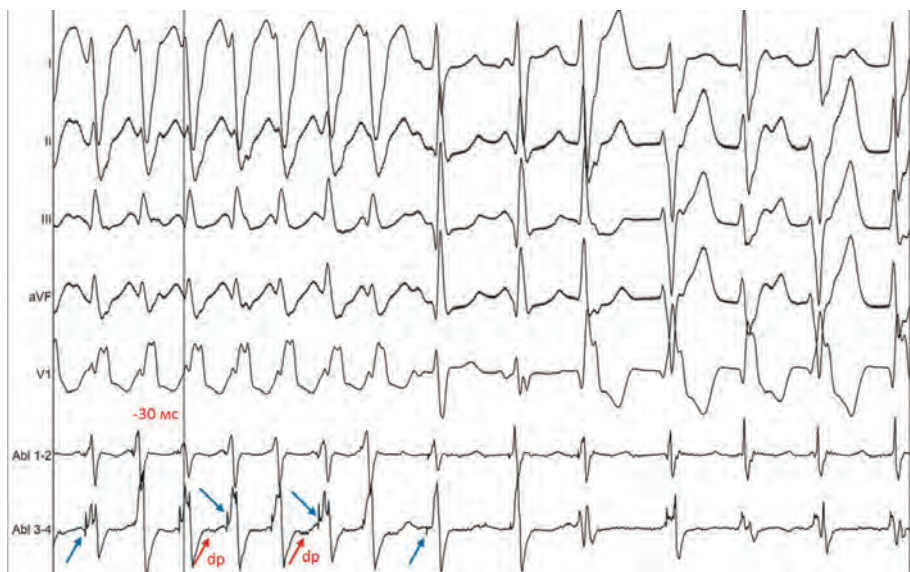


Рис. 3. Картирование ЖТ - опережение локальной электрограммы на 30 мс от начала QRS-комплекса с записью диастолического потенциала Пуркинью (обозначены красной стрелкой), предшествующего потенциалу передней ветви левой ножки пучка Гиса (обозначены синей стрелкой).

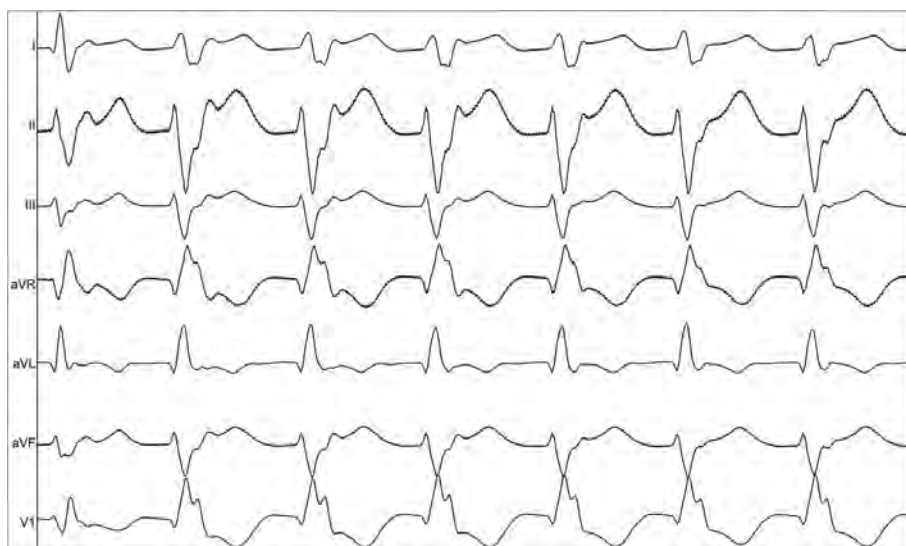


Рис. 4. Электрокардиограмма при ЖТ-2 с морфологией БПНПГ и горизонтальной ЭОС.



Рис. 5. Электрокардиограмма ЖТ-3 с морфологией БПНПГ и отклонением ЭОС влево с длиной цикла 230 мс и схожей морфологией стимулированных комплексов.



Рис. 6. Поверхностная ЭКГ и опережение локальной электрограммы на 25 мс от начала QRS-комплекса с купированием ЖТ-3 во время абляции.

к гипотонии не отмечалось, в том числе и при его внутривенном введении.

Через 2 месяца, пациентка была снова доставлена в ОРИТ бригадой скорой медицинской помощи после синкопального состояния. На догоспитальном этапе была зарегистрирована ЖТ, по поводу чего были проведены успешные реанимационные мероприятия. На ЭКГ при поступлении регистрировался синусовый ритм без признаков повреждения миокарда, но в последующие дни отмечено возникновение частых (до нескольких раз в сутки) рецидивов ЖТ с частотой желудочковых сокращений 330 в мин, которые купировались электрической кардиоверсией или в/в инфузией лидокаина. Увеличение дозы верапамила до 4 мг/кг/сут и смена различных комбинаций антиаритмических препаратов (амиодарон+пропафенон, пропранолол+пропафенон, пропранолол+амиодарон, верапамил+амиодарон в максимально допустимых дозировках) для профилактики ЖТ были неэффективными.

В связи с этим было принято решение о проведении электрофизиологического исследования, картирования и радиочастотной абляции (РЧА) источника ЖТ. Под тотальной внутривенной анестезией с ингаляцией кислорода через лицевую маску выполнена пункция левой бедренной вены и правой бедренной артерии. В коронарном синусе установлен 10-ти полюсный управляемый диагностический электрод Polaris X 6 Fr (Boston Scientific, США), в левый желудочек (ЛЖ) проведен абляционный электрод Mariner RF 5 Fr (Medtronic, США). При выполнении программной стимуляции желудочков индуцирована фасцикулярная ЖТ с морфологией QRS по типу БПНПГ, отклонением ЭОС вправо и длиной цикла (ДЦ) 190 мс.

Однако при минимальных манипуляциях в ЛЖ отмечалось ускорение ЖТ (ДЦ до 168 мс), изменение ЭОС на отклонение влево с последующей трансформацией в фибрилляцию желудочков, требовавшей проведения наружной кардиоверсии.

Ввиду невозможности картирования во время тахикардии выполнена серия РЧ-аппликаций в проекции дистальных отделов передней ветви ЛНПГ под контролем стимуляционного картирования и локальной электрограммы с картирующего электрода (потенциал волокон Пуркинье). При выполнении программной и учащающей стимуляции тахикардия не индуцировалась. Однако, учитывая отсутствие идеальных критериев при РЧА с антиаритмической целью назначен амиодарон перорально в дозе 10 мг/кг/сут без насыщения. Пациентка выписана из стационара с устойчивым синусовым ритмом.

Через 1 месяц ребёнок повторно поступил в отделение ОРИТ с часто рецидивирующими пароксизмами ЖТ, купируемыми струйным введением лидокаина, а при отсутствии эффекта от ААТ - разрядом наружного дефибриллятора.

Принято решение о выполнении повторной катетерной абляции. Во избежание сосудистых осложнений из-за повторной пункции правой бедренной артерии через левую бедренную артерию в ЛЖ проведен абляционный электрод Mariner RF 5 Fr (Medtronic, США). При проведении программной стимуляции индуцирована ЖТ-1 с морфологией БПНПГ и отклонением ЭОС вправо, с ДЦ 190 мс (рис. 2).

При картировании ЛЖ, наиболее ранняя зона возбуждения желудочков с опережением от референтного канала (II отведение ЭКГ) на 30 мс отмечается в области передней ветви ЛНПГ с записью диастолического потенциала Пуркинье (dp), предшествующего потенциалу передней ветви левой ножки пучка Гиса (рис. 3). В данной области выполнена серия РЧ воздействий с температурой 50 °С и мощностью 45 Вт в течении 2 минут (см. рис. 7а), с купированием ЖТ и запуском ЖТ другой морфологии (БПНПГ и горизонтальной ЭОС) (рис. 4), переходящей затем в ЖТ третьей морфологии с БПНПГ и отклонением ЭОС влево и ДЦ 230 мс (рис. 5).

При дальнейшем картировании ЖТ ранняя зона отмечается на 1 см ниже и апикальнее от первоначальной с опережением от референтного электрода на 25 мс и схожей морфологией сти-

мулированных комплексов (рис. 5). В данной области выполнена серия РЧ воздействий в течение 3 минут с эффектом купирования ЖТ-3 во время РЧА (рис. 6, рис. 7б). В течение 30 минут после РЧА при проведении программной и учащающей стимуляции индуцировать ЖТ не удалось.

В послеоперационном периоде отмечался ритм ЖТ с морфологией блокады ПНПГ и отклонением ЭОС влево с ДЦ 300-350 мс, всегда купирующийся болюсным введением лидокаина. Данный ритм ЖТ возможно связан с длительными воздействиями и отеком миокарда в зоне РЧА. В связи с этим ребёнку был назначен мексилетин по 5 мг/кг/сут. В последующие 3 месяца ЖТ не рецидивировала и мексилетин был отменён. За период наблюдения более 6 месяцев ЖТ не рецидивировала.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространённость ЖТ у детей со структурно-нормальными сердцами довольно низкая, а у детей до года встречается ещё реже и в большинстве случаев это идиопатическая ЖТ из выносящих трактов правого и левого желудочков. Мы смогли найти лишь одну публикацию об успешном устранении левожелудочковой тахикардии у детей до года, рефрактерной к ААТ. В ней описан случай устранения непрерывно-рецидивировавшей и рефрактерной к ААТ желудочковой тахикардии из задне-боковой стенки ЛЖ, с низкой фракцией выброса ЛЖ (25%), потребовавшей даже подключения экстракорпоральной мембранной оксигенации [4].

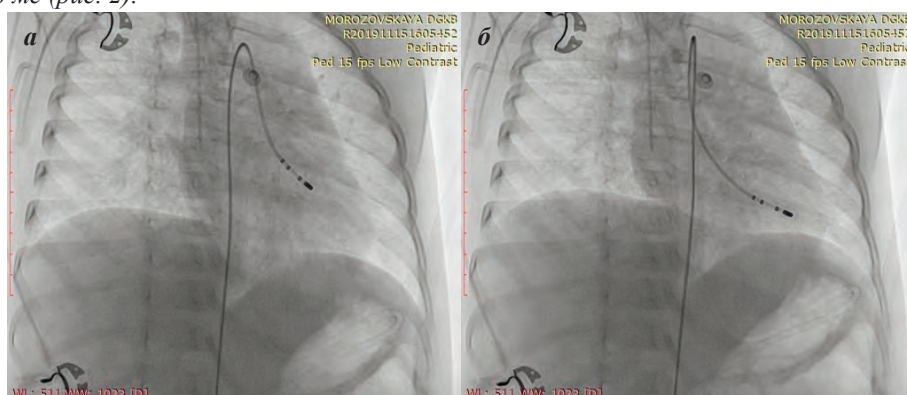


Рис. 7. Рентгенограммы (правая косая проекция) - место эффективной абляции ЖТ-1 (а) и ЖТ-3 (б).

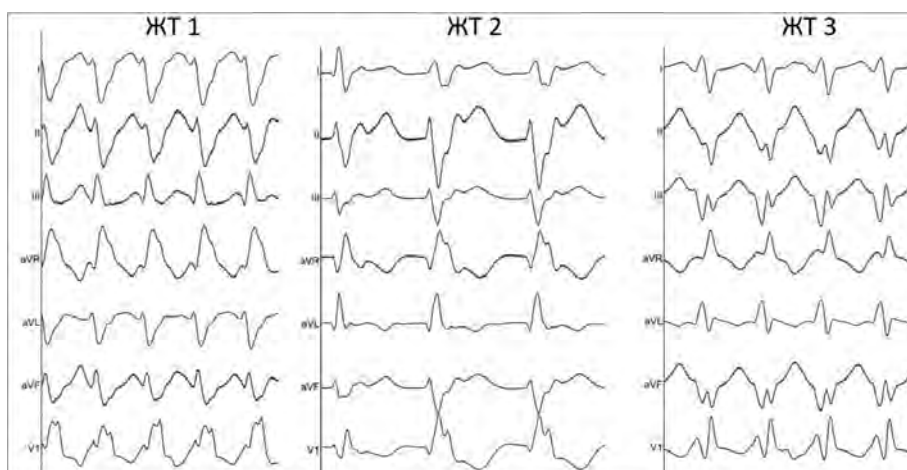


Рис. 8. Электрокардиограммы 3-х морфологий ЖТ (объяснения в тексте).

Данная публикация и наш случай демонстрируют, что такая аритмия, в случае рефрактерности к ААТ, может являться жизнеугрожающей и поэтому требует незамедлительного интервенционного вмешательства.

Описанный нами случай является первым, по нашему мнению, отчетом об успешном устранении нескольких вариантов фасцикулярной ЖТ у ребёнка до года. Основные технические сложности были связаны с возрастом и малой массой тела пациентки, в связи с чем, использование многополюсного диагностического электрода в ЛЖ было невозможно, а использование навигационной системы с электродом 8 Fr увеличивало бы риск серьёзных осложнений. Однако, даже используя только абляционный электрод 5 Fr, нам удалось выполнить картирование нескольких ЖТ разных морфологий, исходящих из проводящей системы сердца. Успеху операции, по нашему мнению, способствовали гемодинамически устойчивый и стабильный мономорфный характер каждой из трех индуцированных ЖТ и электрическая стабилизация клеток проводящей системы сердца амиодароном. Данный пример фармако-

вазивного подхода говорит о возможности сочетания антиаритмической терапии и инвазивного пособия для достижения положительного результата.

Катетерная абляция на участке, где регистрируется диастолический потенциал (dp) и который предшествует потенциалу ножки пучка Гиса, является эффективной в устранении фасцикулярной ЖТ, что и было подтверждено в данном клиническом случае, когда успешными оказались воздействия в области передней ветви ЛНПГ. Наличие диастолического потенциала обусловлено зоной медленного проведения в волокнах Пуркинье и является обязательным условием развития данного вида ЖТ. [5]. Эти особенности фасцикулярных тахикардий подробно были изучены А. Nogami с соавт. [6]. В нашем случае мы столкнулись с 3 морфологиями комплексов QRS с отклонением ЭОС вправо, горизонтальной и влево, которые были последовательно индуцированы, что, по нашему мнению, связано с изменением зоны выхода и повреждением антеградной зоны медленного проведения в волокнах Пуркинье вследствие РЧА (рис. 8).

ЛИТЕРАТУРА

1. Zipes D, Foster P, Troup P. et al. Atrial induction of ventricular tachycardia: reentry versus triggered automaticity. *Am J Cardiol.* 1979;44(1): 1-8. DOI: 10.1016/0002-9149(79)90242-x
2. Belhassen B, Rotmensch H, Laniado S. Response of recurrent sustained ventricular tachycardia to verapamil. *Br Heart J.* 1981;46(6): 679-682. DOI: 10.1136/hrt.46.6.679
3. Pfammatter J, Paul T. Idiopathic ventricular tachycardia in infancy and childhood: a multicenter study on clinical profile and outcome. Working Group on Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Pediatric Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7): 2067-2072. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00105-9
4. Koutbi L, Aldebert Ph, Fouilloux V, et al. Percutaneous catheter ablation of malignant, recurrent ventricular arrhythmia in a 10-month-old toddler. *Heart Rhythm Case Reports.* 2019;5(6): 299-303. DOI: 10.1016/j.hrcr.2019.02.011
5. Kapa S, Gaba P, V. DeSimone C, et al. Fascicular ventricular arrhythmias. Pathophysiologic mechanisms, anatomical constructs, and advances in approaches to management. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2017; 10(1): e002476. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.002476
6. Nogami A, Naito S, Tada H, et al. Demonstration of diastolic and presystolic Purkinje potentials as critical potentials in a macroreentry circuit of verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(3): 811-23. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00780-4.

<https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-58-67>

МЕСТО ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ В НОВЫХ РОССИЙСКИХ
РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО НАРУШЕНИЯМ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

Ю.В.Шубик, М.М.Медведев, М.А.Батурова, А.Е.Ривин

Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

Рассматриваются показания к проведению холтеровского мониторинга, которые вошли в новые российские рекомендации по нарушениям ритма и проводимости сердца, обсуждаются возможности методики в диагностике нарушений ритма и проводимости, определении лечебной тактики, контроле эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: холтеровское мониторирование; электрокардиограмма; фибрилляция предсердий; трепетание предсердий; наджелудочковые тахикардии; желудочковые тахикардии; внезапная сердечная смерть; брадиаритмии

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов

Рукопись получена: 10.09.2020 **Исправленная версия получена:** 28.09.2020 **Принята к публикации:** 29.09.2020

Ответственный за переписку: Юрий Викторович Шубик, E-mail: yshubik@mail.ru

Для цитирования: Шубик ЮВ, Медведев ММ, Батурова МА, Ривин АЕ. Место холтеровского мониторирования ЭКГ в новых российских рекомендациях по нарушениям ритма и проводимости сердца. *Вестник Аритмологии*. 2020;27(3): 58-67. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-58-67>.

ROLE OF HOLTER MONITORING IN THE NEW RUSSIAN GUIDELINES FOR ARRHYTHMIAS AND
CONDUCTION DISTURBANCES

Yu.V.Shubik, M.M.Medvedev, M.A.Baturova, A.E.Rivin

Medical Research and Educational Center "Cardiology"

The indications for Holter monitoring, which are included in the new Russian guidelines on cardiac arrhythmias and conduction disturbances, are considered. Possibilities of the diagnostic approaches of arrhythmias, management algorithms and treatment efficacy and safety monitoring are discussed.

Key words: Holter monitoring; electrocardiography; atrial fibrillation; atrial flutter; supraventricular tachycardia; ventricular tachycardia; sudden cardiac death; bradyarrhythmia

Conflict of interests: nothing to declare

Received: 10.09.2020 **Corrected version received:** 28.09.2020 **Accepted:** 29.09.2020

Corresponding author: Yuri Shubik, E-mail: yshubik@mail.ru

For citation: Shubik YuV, Medvedev MM, Baturova MA, Rivin AE. Role of Holter monitoring in the new Russian guidelines for arrhythmias and conduction disturbances. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3): 58-67. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-58-67>.

В конце 2020 - начале 2021 года появятся новые рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца. В настоящее время практически завершена подготовка следующих документов:

- «Фибрилляция и трепетание предсердий»;
- «Наджелудочковые тахикардии»;
- «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть»;
- «Брадиаритмии и нарушения проводимости».

Очевидно, что эти рекомендации самым существенным образом отличаются от тех, с которыми мы были знакомы ранее. В основе каждого из документов лежат привычные нам т.н. «тезис-рекомендации». В некоторых случаях они сопровождаются комментария-

ми. Главное отличие новых рекомендаций заключается в том, что все они станут официальным документом Министерства Здравоохранения РФ, обязательным к исполнению. Над каждым из них работала группа авторитетных специалистов, однако впервые «правила игры» определялись ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» (ЦЭККМП) Минздрава России. В частности, этим учреждением были предложены разработанные им новые классы рекомендаций и доказательные уровни, значительно отличающиеся от привычных нам, принятых Европейским обществом кардиологов (ЕОК). Поэтому, прежде чем переходить к обсуждению содержательной части, тезис-рекомендациям, касающимся холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ),

необходимо изложить принципы определения уровней достоверности доказательств (УДД) и уровней убедительности рекомендаций (УУР), предложенные ЦЭК-КМП не только для кардиологии, но и для других медицинских специальностей [1, 2].

Итак, УДД - степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным. Приведем шкалу определения УДД для диагностических вмешательств (табл. 1).

УУР - степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации. Ниже приведена шкала определения УУР для диагностических вмешательств (табл. 2).

Примем к сведению эти новые принципы формирования классов рекомендаций и доказательных уровней без пространного обсуждения: это не является целью настоящей публикации. Отметим только, что рабочие группы, ответственные за каждый из обсуждаемых документов, столкнулись с большими трудностями при попытке удовлетворить требования ЦЭККМП. В качестве единственного примера, имеющего непосредственное отношение к диагностике аритмий, приведем следующий. Казалось бы, нет никаких сомнений в необходимости регистрации ЭКГ при восстановлении синусового ритма у пациентов с пароксизмом фибрилляции предсердий (ФП) или желудочковой тахикардии? Однако придется согласиться с тем, что обнаружить на эту тему какие-либо систематические обзоры исследований, да еще с контролем референсным методом, представляется весьма трудной задачей. А раз так, не стоит удивляться, что в целом ряде случаев УУР и УДД могут оказаться весьма низкими, в т.ч. - самыми низкими. Впрочем, каждая из тезис-рекомендаций будет завершаться не только «российскими» показателями, но и - для сведения - привычными для нас классами рекомендаций и доказательными уровнями ЕОК (при наличии таковых).

Рассмотрим последовательно значение ХМ ЭКГ в диагностике и лечении нарушений ритма и проводимости сердца, учитывая при этом, что обсуждаем близкие к завершению, но все же не окончательные варианты рекомендаций.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ И ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ

В разделе «Диагностика», посвященном жалобам и анамнезу, представлены следующие тезис-рекомендации, имеющие отношение к ХМ ЭКГ.

1. При наличии жалоб на эпизоды неритмичного сердцебиения и при отсутствии документированных эпизодов ФП или трепетания предсердий (ТП) при записи ЭКГ рекомендуется выполнение ХМ ЭКГ для исключения коротких пароксизмов ФП/ТП (УУР С, УДД 5, ЕОК нет).

В комментарии указано, что *при наличии эпизода наджелудочковой тахикардии длительностью более 30 секунд с характерными ЭКГ признаками ФП/ТП, пациенту должен быть установлен соответствующий диагноз и приняты все надлежащие меры по профилактике повторных пароксизмов и тромбоэмболических осложнений.*

Из этой рекомендации, видимо, следует сделать два принципиально важных вывода. Первый заключается в том, что диагноз ФП и/или ТП не может быть установлен на основании жалоб пациента, какой бы яркой ни была клиническая картина: необходимо документальное подтверждение, без которого, в частности пациенту не могут быть назначены пероральные антикоагулянты. Такая рекомендация будет считаться ошибочной и может повлечь за собой (особенно в случае осложнений антикоагулянтной терапии) самые неприятные последствия. Второй вывод: выявление при ХМ ЭКГ пароксизмов наджелудочковой тахикардии продолжительностью ≤ 30 секунд, даже если по результатам 12-канальной записи не остается никаких сомнений в характере аритмии, не позволяет ее иденти-

Таблица 1.

Шкала оценки УДД для диагностических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2.

Шкала определения УУР для диагностических вмешательств

УУР	Расшифровка
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация - отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

фицировать как пароксизмальную ФП. Это положение, полностью, впрочем, соответствующее рекомендациям ЕОК 2016 г [3], существенно затрудняет диагностику ФП: ведь оно не позволяет установить правильный диагноз во многих случаях, например, у пациентов с недокументированными продолжительными приступами неритмичного сердцебиения в анамнезе. В таких случаях диагностический поиск должен быть продолжен с использованием многосуточного ХМ ЭКГ или носимого «регистратора событий». Это досадное недоразумение, затрудняющее практическую работу кардиологов и терапевтов, устранено в совсем недавно появившихся рекомендациях ЕОК 2020 г [4]. Из них следует, что «...диагностическим признаком клинически значимой ФП является отсутствие закономерного повторения зубцов Р и наличие нерегулярных интервалов RR (если АВ проводимость не нарушена), зафиксированные при стандартной записи ЭКГ в 12-ти отведениях или регистрации ЭКГ в одном отведении продолжительностью ≥ 30 секунд». Можно ожидать, что формулировка в российских рекомендациях будет приведена в соответствии с европейской либо в обсуждаемой версии, либо в следующей.

2. Выполнение длительного мониторинга ЭКГ рекомендовано у некоторых симптомных пациентов для оценки адекватности контроля частоты и уточнения взаимосвязи между приступами ФП и жалобами (УУР С, УДД 5, ЕОК ПаС).

В данном случае, как можно видеть, речь идет о банальном сопоставлении жалоб пациента с электрокардиографической картиной, необходимость которого не вызывает сомнений. У пациентов с постоянной формой ФП, жалующихся на сердцебиение, может быть оценена необходимость в контроле частоты сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, ХМ ЭКГ позволяет с одной стороны определить причину субъективного ощущения сердцебиения, которое совершенно не обязательно связано с ФП, с другой - выявить ФП у бессимптомных пациентов.

3. У пациентов с транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом рекомендуется скрининг с помощью регистрации кратковременной ЭКГ с последующим мониторингом ЭКГ в течение как минимум 72 часов для выявления ФП (УУР А, УДД 2, ЕОК Ib).

Эта тезис-рекомендация предусматривает необходимость длительного ХМ ЭКГ всем без исключения больным, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака которых носят криптогенный характер. Целесообразно, видимо, напомнить, что принято выделять следующие механизмы нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу:

- атеротромботический ишемический инсульт - по данным дуплексного сканирования сосудов или ангиографии определяется стеноз интракраниальных или экстракраниальных артерий более 50%, а по данным обследования сердца отсутствуют источники кардиоэмболии;
- кардиоэмболический ишемический инсульт - при потенциальном наличии источников эмболии в сердце (ФП, клапанные пороки сердца, инфаркт миокарда

в острой стадии, синдром слабости синусового узла, дилатационная кардиомиопатия, инфекционный эндокардит, миксома левого предсердия) при отсутствии стенозирующего атеросклеротического поражения интракраниальных и экстракраниальных сосудов;

- лакунарный ишемический инсульт - нарушение мозгового кровообращения, обусловленное поражением небольших перфорирующих артерий;
- криптогенный - ишемический инсульт неустановленной этиологии.

При этом криптогенным ишемический инсульт считается в двух случаях: если возможны и атеротромботическая, и кардиоэмболическая причины (например, стенозирующий атеросклеротический процесс в интра- или экстракраниальных артериях у пациента с ФП), или если не установлена ни одна из них. Именно последним необходимо многосуточное ХМ ЭКГ для подтверждения или исключения ФП. Продолжительность исследования в 72 часа определена как минимальная: часто его проводят более длительно, семь суток и более. Очевидно, что выявление ФП повлечет за собой радикальное изменение анти тромботической терапии и потребует назначения пероральных антикоагулянтов, т.к. даже в отсутствие всех прочих факторов риска тромбозов транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт - это сразу 2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc. Отметим также, что визуализирующие методы обследования не помогут в дифференциальной диагностике, т.к. при компьютерной или магнитнорезонансной томографии атеротромботический и кардиоэмболический ишемический инсульт выглядят одинаково.

В разделе «Лечение» ХМ ЭКГ упоминается в следующих тезисах рекомендаций.

1. Индивидуальный выбор препарата и его суточной дозы для контроля частоты ритма желудочков при ФП должен быть ориентирован на достижение целевых значений ЧСС: при полном отсутствии симптомов аритмии частота желудочковых сокращений в состоянии покоя должна быть не выше 110 ударов в минуту; при наличии симптомов, связанных с аритмией, - не выше 80 ударов в минуту (УУР А, УДД 3, ЕОК ПаВ).

В комментарии к этой тезис-рекомендации указано, что индивидуальный контроль эффективности и безопасности такого лечения с учетом риска развития клинически значимой брадикардии, особенно в ночные часы, следует проводить с использованием ХМ ЭКГ, что делает метод основным для контроля ЧСС. При этом указано, что у больных с высоким уровнем двигательной активности (преимущественно молодые пациенты) эффективность назначенной терапии должна оцениваться с использованием проб с физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле.

2. Пациентам, длительно принимающим антиаритмическую терапию (ААТ), рекомендован регулярный контроль длительности интервалов PQ, QRS, QT и ЧСС с помощью ЭКГ и ХМ ЭКГ для оценки возможного риска проаритмического действия антиаритмических препаратов (ААП) и своевременного выявления клинически значимых

нарушений проводимости и/или дисфункции синусового узла, обусловленных действием ААП. В начале лечения (первые 3 дня) рекомендован ежедневный контроль ЭКГ для обоснования адекватности выбора индивидуальной дозы препарата. При использовании амиодарона такой контроль рекомендовано дополнительно проводить через 1 и 4 недели (УУР А, УДД 2, ЕОК IV).

Тезис-рекомендация в данном случае подчеркивает приоритет безопасности при назначении ААП пациентам с пароксизмальной и персистирующей ФП. В комментарии к ней сказано, что длительная ААТ не рекомендуется пациентам с интервалом QT > 500 мс или синусовой брадикардией менее 50 уд/мин в покое, эпизодами синоатриальной блокады II-III ст. или атриовентрикулярной (АВ) блокады II-III ст. без предварительной имплантации электрокардиостимулятора. Очевидно, что оптимальным методом контроля безопасности ААТ является ХМ ЭКГ.

3. Пациентам, для которых на основании их убеждений и предпочтений принято решение о прекращении антикоагулянтной терапии, рекомендовано длительное или частое мониторирование ЭКГ для выявления возможных рецидивов ФП (УУР С, УДД 5, ЕОК IV).

Из комментария к рекомендации следует, что решения о продолжении системной антикоагулянтной терапии после катетерной аблации должны базироваться на стратификации риска инсульта, а не на эффективности проведенной процедуры. Пациентам это должно быть разъяснено! Эта тезис-рекомендация имеет непосредственное отношение к интервенционному лечению ФП. Как известно, в случае успеха процедуры у пациентов с высоким риском тромбоэмболий лечение антикоагулянтами все равно должно быть продолжено «неопределенно долго». Это связано с вероятностью у них бессимптомных пароксизмов ФП, а также поздних, спустя продолжительное время после катетерной аблации, рецидивов. Понятно, что пациент может настаивать на прекращении лечения антикоагулянтами. Но такое решение может быть принято только т.н. мультидисциплинарной командой, которая должна убедиться в отсутствии пароксизмов ФП по данным ХМ ЭКГ.

Еще одно упоминание о ХМ ЭКГ можно увидеть в разделе, посвященном ФП у спортсменов.

Рекомендовано оценивать частоту желудочковых сокращений во время тренировки у каждого спортсмена с ФП (на основании симптомов и/или по данным суточного мониторирования) с последующим достижением целевых значений (УУР С, УДД 5, ЕОК IV).

Естественно, ХМ ЭКГ является самым удобным методом контроля ЧСС у этой категории пациентов.

В тезис-рекомендациях раздела «Профилактика и диспансерное наблюдение» ХМ ЭКГ не упоминается, однако суточное или многосуточное мониторирование включено здесь в перечень обязательных методов первичного обследования при впервые выявленной ФП или при подозрении на нее (наряду с ЭКГ, эхокардиографией, клиническим и биохимическим анализами крови, определением уровня тиреотропного гормона

и гормонов щитовидной железы). Кроме того, предложено проводить суточное или многосуточное ХМ ЭКГ с целью оценки эффективности ААТ, выявления связи симптомов с эпизодами аритмии или диагностики других значимых нарушений ритма и проводимости.

В разделе «Организация медицинской помощи» при обсуждении показаний для плановой госпитализации обсуждаются пациенты с формированием тахикардиомиопатии на фоне ФП. Они должны быть госпитализированы для подбора пульс-урежающей терапии. При этом наличие тахисистолии у них должно быть зарегистрировано на ЭКГ или в покое при ХМ ЭКГ.

Во всех рассматриваемых нами рекомендациях, безусловно, самым важным является небольшой раздел «Критерии оценки качества медицинской помощи». Он включает не менее десяти положений, соблюдение которых считается абсолютно обязательным при обследовании и лечении каждого конкретного пациента с той или иной патологией. Соответственно, несоблюдение этих положений будет считаться врачебной ошибкой. Нелишним, видимо, будет напомнить, что понятие «врачебная ошибка» трактуется медицинским сообществом и, например, Следственным комитетом РФ - скажем осторожно - неодинаково. В рекомендациях «Фибрилляция и трепетание предсердий» одно из положений, по которым будет оцениваться качество оказания медицинской помощи, сформулировано следующим образом: **проведены электрокардиографические методы исследования (ЭКГ, ХМ ЭКГ).**

НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИКАРДИИ

Показания к ХМ ЭКГ у пациентов с наджелудочковыми тахикардиями (НЖТ) и подозрением на их наличие в целом, как и следует ожидать, похожи на таковые при ФП, однако имеют свои особенности. Так, в разделе «Инструментальные диагностические исследования» план обследования пациентов с подозрением на нефизиологическую синусовую тахикардию, наряду с ЭКГ, тестом с физической нагрузкой (для документирования неадекватной реакции ЧСС на минимальные физические нагрузки), трансторакальной эхокардиографией (для исключения структурной патологии сердца), включает ХМ ЭКГ: для определения средней ЧСС, ее изменений в зависимости от активности, оценки соотношения ЧСС и симптомов. Здесь же указаны критерии диагностики синусовой тахикардии по данным ХМ ЭКГ, указывающие на ее непароксизмальный характер: постепенное увеличение и снижение ЧСС. Кроме того, упомянуто о коротких бессимптомных пароксизмах фокусной предсердной тахикардии, которая часто выявляется при ХМ ЭКГ и не требует лечения.

Естественно, ХМ ЭКГ, как суточное, так и многосуточное, предлагается использовать в числе других электрокардиографических методов исследования (ЭКГ, носимых и имплантируемых «регистраторов кардиологических событий» и т. д.) для диагностики НЖТ в целом.

Тезис-рекомендации в разделе «Инструментальные диагностические исследования» сформулированы следующим образом.

1. В тех случаях, когда анамнез или физикальные данные позволяют предположить НЖТ, ее наличие рекомендуется подтвердить с помощью ЭКГ или какой-либо другой методики с регистрацией электрокардиосигнала - суточное или многосуточное ХМ ЭКГ, носимый или имплантируемый «регистратор событий» и др. (УУР В, УДД 2, ЕОК нет).

В комментарии специально указано, что не самые высокие уровень убедительности рекомендаций и уровень достоверности доказательств обусловлены настолько очевидной и необсуждаемой необходимостью подтверждения диагноза НЖТ с помощью ЭКГ или какой-либо другой методики регистрации электрокардиосигнала, что доказательная база в доступной литературе оказалась весьма ограниченной.

2. У больных, получающих ААТ, рекомендуется регулярная регистрация ЭКГ в 12 отведениях и/или холтеровское мониторирование ЭКГ для оценки ее эффективности и безопасности (УУР С, УДД 5, ЕОК нет).

Тезис-рекомендация отражает очевидную необходимость контроля эффективности и безопасности применения ААП.

В разделе «Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики» обсуждается значение наджелудочковых экстрасистол как триггера НЖТ и ФП, в частности, характеристики «нормальной» и «чрезмерной» эктопической активности. В качестве критерия высокого «бремени» предложено их количество более 500 по данным ХМ ЭКГ. Отметим, что на страницах журнала «Вестник аритмологии» также обсуждается важный вопрос «нормы» и «патологии» при нарушениях ритма и проводимости сердца [5].

В этом же разделе предложено использовать суточное и многосуточное ХМ ЭКГ в рамках планового обследования пациентов с НЖТ не реже 1 раза в год.

Ниже представлены тезис-рекомендации раздела «Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики», имеющие отношение к ХМ ЭКГ.

1. Комплексная модификация факторов сердечно-сосудистого риска (лечение артериальной гипертензии, снижение избыточной массы тела, выявление и коррекция синдрома апноэ сна) рекомендуется пациентам с высоким бременем наджелудочковой экстрасистолии для снижения риска возникновения НЖТ (УУР С, УДД 4, ЕОК ПаС).

Эта тезис-рекомендация тоже имеет непосредственное отношение к высокой предсердной эктопической активности. Из комментария к ней следует, что вопрос о влиянии лечения пациентов с высоким бременем предсердной экстрасистолии с помощью ААП или катетерной абляции на риск развития НЖТ, инсульта и смертельного исхода является дискуссионным. Очевидно, тем не менее, что количество и характер наджелудочковых эктопий должны быть определены. Кроме того, в числе факторов сердечно-сосудистого риска, требующих коррекции, указан, как можно видеть, синдром апноэ сна. Нам хорошо известно, что для его вы-

явления в качестве скринингового метода используется обычное ХМ ЭКГ, позволяющее оценить реопневмограмму. Для более точной диагностики существует т.н. кардиореспираторное мониторирование, включающее, помимо ЭКГ, регистрацию движения дыхательных мышц грудной и/или брюшной стенки, дыхательного потока, храпа, сатурации кислорода, двигательной активности и положения тела пациента.

2. Суточное (или многосуточное) амбулаторное мониторирование ЭКГ рекомендуется для диагностики вызванной тахикардией кардиомиопатии путем выявления субклинических или интермиттирующих аритмий (УУР А, УДД 4, ЕОК Па В).

В данном случае, так же, как и при ФП, ХМ ЭКГ необходимо для оценки «бремени» и ЧСС у пациентов с НЖТ. Высокий «удельный вес» НЖТ и/или высокая ЧСС могут привести к формированию тахикардиомиопатии, требующей лечения. Это касается в том числе асимптомных или малосимптомных пациентов.

3. Неинвазивная оценка проводящих свойств дополнительного АВ соединения рекомендуется у лиц с бессимптомным предвозбуждением (УУР В, УДД 3, ЕОК ПбВ).

В комментарии к этой тезис-рекомендации указано, в частности, что низкий риск развития быстрой проводимости возбуждения по дополнительному АВ соединению и угрожающих жизни желудочковых аритмий в ответ на индуцируемую АВ реципрокной тахикардией ФП характерен для интермиттирующего проведения возбуждения по дополнительному АВ соединению. Определение низкого риска возможно с помощью таких неинвазивных исследований, как ХМ ЭКГ (собственно интермиттирующее проведение) и теста с физической нагрузкой (исчезновение признаков предвозбуждения желудочков). При этом интермиттирующее предвозбуждение желудочков признается несовершенным маркером низкого риска, т.к. более одной пятой таких пациентов имеют короткий (< 250 мс) эффективный рефрактерный период дополнительного АВ соединения.

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА. ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИКАРДИИ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

Рекомендации по диагностике и лечению желудочковых аритмий изложены таким образом, что в разделе «Инструментальная диагностика» упоминание о ХМ ЭКГ практически отсутствует. Лишь в одной из тезис-рекомендаций сказано следующее.

При редких симптомах (к примеру, синкопальные состояния) и невозможности регистрации ЭКГ во время эпизода холтеровским мониторированием рекомендовано использование наружного или имплантируемого петлевого регистратора для долговременной регистрации электрической активности проводящей системы сердца с целью выявления возможных транзиторных аритмий, способных вызывать такие симптомы (УУР В, УДД 3, ЕОК IА).

Из этого определения следует, что одним из основных методов диагностики желудочковых аритмий все же является ХМ ЭКГ. Кроме того, дополнительно

при обсуждении наследственных первичных аритмий из описания катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии следует, что для установления диагноза рекомендуется ХМ ЭКГ и/или тест с физической нагрузкой, во время которого появляются предсердные и желудочковые аритмии, в т.ч. двунаправленная или полиморфная желудочковая тахикардия.

Тем не менее, в самом важном разделе рекомендаций, «Критерии оценки качества медицинской помощи», одно из положений, обязательных к исполнению, сформулировано следующим образом: **выполнено ЭКГ исследование покоя в 12 отведениях и/или ХМ ЭКГ пациентам при прохождении обследования на предмет выявления желудочковых аритмий.**

Большинство упоминаний о ХМ ЭКГ содержит раздел рекомендаций «Лечение». Во всех случаях они касаются желудочковой экстрасистолы (ЖЭ).

1. У пациентов без структурной патологии сердца / дисфункции левого желудочка (ЛЖ) лекарственное лечение ЖЭ рекомендовано в случаях, когда аритмия сопровождается клинической симптоматикой либо приводит к дилатации полостей сердца и снижению сократимости миокарда ЛЖ на фоне частой желудочковой эктопической активности, превышающей 15% от общего количества сердечных сокращений в сутки по данным ХМ ЭКГ (УУР А, УДД 3, ЕОК IC).

В данном случае принципиально важным является критерий необходимости ААТ вне зависимости от симптомности ЖЭ: 15% от всех сердечных сокращений в сутки. Он примерно соответствует критерию, который предлагается в некоторых других рекомендациях: 20000 ЖЭ в сутки [6]. Отметим, что это же количество эктопических сокращений является показанием для катетерной абляции ЖЭ.

2. Лекарственная ААТ ЖЭ у пациентов со структурной патологией сердца / дисфункцией ЛЖ рекомендована в случаях, когда аритмия сопровождается клинической симптоматикой либо приводит к дилатации полостей сердца и снижению сократимости миокарда ЛЖ на фоне частой желудочковой эктопической активности, превышающей 15% от общего количества сердечных сокращений в сутки по данным ХМ ЭКГ (УУР А, УДД 3, ЕОК IC).

Эта тезис-рекомендация ничем не отличается от предыдущей, в которой речь идет о т.н. «идиопатической» ЖЭ. Но в данном случае обсуждается лечение ЖЭ у пациентов со структурной патологией сердца и/или дисфункцией ЛЖ.

3. У пациентов с имплантированными устройствами для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии применение лекарственной ААТ рекомендовано для подавления частой ЖЭ в случаях, когда она приводит к снижению процента навязанного бивентрикулярного ритма ниже рекомендованного уровня (УУР В, УДД 2, ЕОК IIb).

В комментарии к данной тезис-рекомендации сказано, что для достижения наилучшего эффекта сердечной ресинхронизирующей терапии необходимо стремиться к максимально высокому проценту навязанного бивентрикулярного ритма. В качестве критерия эффек-

тивности сердечной ресинхронизирующей терапии указано не менее 93% бивентрикулярных навязанных комплексов по данным опроса имплантированного устройства или ХМ ЭКГ. В данном случае хотелось бы обратить внимание на следующие дополнительные обстоятельства. Во-первых, в некоторых рекомендациях предусмотрен еще более жесткий критерий эффективности: более 98% [7]. Во-вторых, частая ЖЭ, конечно, является не единственной причиной снижения процента навязанного бивентрикулярного ритма. В-третьих, ХМ ЭКГ, вероятно, имеет преимущество перед опросом имплантированного устройства, т.к., в отличие от последнего, позволяет выявить сливные и псевдосливные QRS-комплексы.

4. Оценку эффективности и безопасности подавления желудочковой эктопической активности при помощи ААП у больных со структурной патологией сердца / дисфункцией ЛЖ рекомендовано проводить под контролем повторного ХМ ЭКГ (УУР В, УДД 3 ЕОК, IIaC).

В следующем далее комментарии приведены критерии эффективности ААТ. Она может быть признана успешной при снижении общего количества ЖЭ более чем на 50% и/или уменьшении количества часов в сутки, в течение которых регистрировалась ЖЭ, более чем в 2 раза в сравнении с исходным (до лечения). Одновременно должно регистрироваться уменьшение количества парных ЖЭ в 10 раз и более, а также полное устранение неустойчивой желудочковой тахикардии.

Нельзя не отметить, что совсем немного внимания в рекомендациях уделено т.н. дополнительным электрокардиографическим методам исследования, реализованным в системах ХМ ЭКГ, таким как вариабельность сердечного ритма, микроальтернация Т-зубца, сигнал-усредненная ЭКГ, турбулентность сердечного ритма, вариабельность и динамика QT-интервала. Лишь дважды в тезис-рекомендациях упоминаются эти методы, причем один раз - с отрицательной коннотацией.

1. Сигнал-усредненная ЭКГ рекомендована для улучшения диагностики аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка у пациентов с диагностированными желудочковыми нарушениями ритма или имеющих высокий риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (УУР В, УДД 2, ЕОК IB).

2. Неинвазивные методы (например, оценка альтернации зубца Т, дисфункции вегетативной системы или сигнал-усредненной ЭКГ) не рекомендуются для стратификации риска в ранний период после инфаркта миокарда (УУР С, УДД 4, ЕОК IIIb).

БРАДИАРИТМИИ И НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ

Раздел рекомендаций «Диагностика» не содержит конкретных тезис-рекомендаций, имеющих непосредственное отношение к ХМ ЭКГ. Однако целесообразность его использования, вытекает, например, из такого положения.

Рекомендуется в процессе обследования проводить выявление и диагностику сопутствующих

нарушений ритма сердца и аритмогенных электрокардиографических синдромов (УУР А, УДД 3, ЕОК - нет).

В подразделе «Электрокардиография» указано, что при постоянной форме брадиаритмий достаточно ЭКГ. Но при их интермиттирующем характере для выявления требуются методы длительного мониторингирования ЭКГ.

Эти методы описаны в подразделе с соответствующим названием «Длительное мониторирование ЭКГ». В нем изложены представления о разных видах регистрации электрокардиосигнала. В их число, естественно, включены варианты ХМ ЭКГ от 24-48 часов до 7 суток. Кроме того, в подразделе перечислены амбулаторные устройства для интермиттирующей записи ЭКГ, а также непрерывные «регистраторы событий» с петлевой памятью, позволяющие фиксировать аритмические события на протяжении от 30 суток до 3 лет. Общие для длительного мониторирования ЭКГ тезис-рекомендации сформулированы следующим образом.

1. Для выявления брадикардии и нарушений проводимости, клиничко-электрокардиографической корреляции с симптомами рекомендуется проведение длительного мониторирования сердечного ритма (УУР С, УДД 4, ЕОК - нет).

2. Рекомендуется выполнение длительного мониторинга сердечного ритма пациентам с документированной или подозреваемой брадикардией или нарушением проводимости для установления корреляции между частотой сердечных сокращений или нарушениями проводимости с симптомами с использованием кардиомонитора, выбранного на основе частоты, характера симптомов, а также предпочтения пациента (УУР С, УДД 4, ЕОК - нет).

3. Рекомендуется использовать различные виды длительного мониторирования ЭКГ в зависимости от частоты развития клинических симптомов, связанных с брадикардиями или нарушениями проводимости (УУР В, УДД 2, ЕОК - нет).

4. Рекомендуется при хронической брадиаритмии без гемодинамической нестабильности и при интермиттирующих редко возникающих брадиаритмиях проведение обследования пациента в амбулаторных условиях или в условиях госпитальной телеметрической регистрации ЭКГ (УУР В, УДД 2, ЕОК - нет).

В комментарии предложено небесспорное разделение на «норму» и «патологию» при дисфункции

синусового узла и нарушениях АВ проводимости. Так, минимальной нормальной ЧСС в дневное время в покое предложено считать 40 в 1 мин, ночью - 35 в 1 мин (вне зависимости от пола и возраста). Максимальная синусовая пауза не должна превышать двух секунд. Допускаются, впрочем, отклонения от «нормы» у спортсменов высокой квалификации, лиц тяжелого физического труда, юношей. У них может выявляться более выраженная брадикардия, возможно, в сочетании с другими проявлениями дисфункции синусового узла. Однако нормальными эти показатели могут считаться только в отсутствие симптомов и при наличии адекватного прироста ЧСС во время физической нагрузки. Не следует считать патологией АВ блокаду I ст., причем не только транзиторную, но и постоянную (критерии ее функционального характера - узкие комплексы QRS, исчезновение блокады при физической нагрузке или пробе с атропином. Непатологической, не влияющей на прогноз предложено считать АВ блокаду II ст. 1-го типа (особенно ночью, во сне, у молодых здоровых лиц, спортсменов).

В подразделе приводится небольшая таблица, позволяющая выбрать оптимальный метод длительного мониторирования ЭКГ в зависимости от частоты развития эпизодов брадиаритмии (см. табл. 3). Из нее следует, что 7-суточное мониторирование не является для авторов рекомендаций одним из возможных вариантов ХМ ЭКГ. Принципиального значения это не имеет, приведем таблицу без изменений.

В целом важность ХМ ЭКГ для диагностики брадиаритмий и нарушений проводимости сердца подчеркивается тем, что в числе 10 положений раздела «Критерии оценки качества медицинской помощи» метод упомянут дважды. Вот эти положения.

Для выявления брадикардии и нарушений проводимости, клиничко - электрокардиографической корреляции с симптомами рекомендуется проведение длительного мониторирования сердечного ритма.

1. Выполнен длительный мониторинг сердечного ритма у пациентов с документированной или подозреваемой брадикардией или нарушением проводимости для установления корреляции между частотой сердечных сокращений или нарушениями проводимости с симптомами с использованием кардиомонитора, выбранного на основе частоты, характера симптомов, а также предпочтения пациента.

2. Таким образом, при подозрении на наличие у пациента транзиторной брадиаритмии или нарушения проводимости должен быть использован ка-

Таблица 3.

Методы длительного мониторирования ЭКГ в зависимости от частоты развития эпизодов брадиаритмии

Частота эпизодов	Метод и длительность мониторирования
Ежедневно	Суточное мониторирование 24 часа, госпитальное мониторирование или телеметрическая регистрация ЭКГ
Еженедельно и чаще	Суточное мониторирование 24 часа, госпитальное мониторирование или телеметрическая регистрация ЭКГ до 7 суток или наружный петлевой регистратор
Ежемесячно	Наружный петлевой регистратор 14-30 суток
Реже 1 раза в месяц	Имплантируемый петлевой регистратор

кой-либо из методов длительного мониторингирования ЭКГ в соответствии с критериями, предложенными в табл. 3. Очевидно, что основным из этих методов является именно ХМ ЭКГ.

В заключение можно констатировать, что метод ХМ ЭКГ является одним из основных при обследовании пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца. Ранее в своей публикации, посвященной ана-

Таблица 4.

Рекомендации по проведению ХМ ЭКГ в соответствии с согласованным мнением экспертов HRS-ISHNE 2017 года

Рекомендации	КР	ДУ
Выбор варианта ХМ ЭКГ		
ХМ ЭКГ в течение 24-48-часов рекомендовано при ожидаемой частоте симптомных событий, соответствующей продолжительности мониторингирования.	I	B-NR
Продолжительное ХМ ЭКГ (15-30 дней) рекомендовано при симптомных событиях с частотой менее одного раза в день или же при неизвестной их частоте.	I	B-R
12-канальное ХМ рекомендовано для анализа морфологии QRS-комплексов (ЖЭ, СРТ), изменений ST-сегмента (синдром Бругада, ишемия) и оценки QT-динамики.	I	C
Продолжительное ХМ (1-14 дней) показано для облегчения количественной оценки и определения характера тяжести аритмии и ее динамики (например, ЖЭ, синусовая тахикардия).	I	B-NR
Показания к ХМ ЭКГ		
ХМ ЭКГ рекомендовано при необъяснимых обмороках, если их возможной причиной м.б. брадикардия или тахикардия, или имеется необходимость в их исключении.	I	B-R
ХМ ЭКГ рекомендовано при необъяснимых сердцебиениях.	I	B-R
ХМ ЭКГ показано для оценки характера проводимости по аномальным путям и для выявления эпизодов ФП у пациентов с синдромом WPW.	I	B-NR
ХМ ЭКГ показано пациентам с криптогенным инсультом для выявления недиагностированной ранее ФП.	I	B-R
ХМ ЭКГ рекомендовано при недавно диагностированной неишемической кардиомиопатии, если есть подозрение на обусловленную аритмией дисфункцию ЛЖ.	I	B-NR
ХМ ЭКГ м.б. полезным для выявления и количественной оценки ФП, а также связанных с ней частотой желудочковых сокращений, триггерных аритмий (предсердной экстрасистолии, НЖТ, ТП и брадикардии) и пауз ритма после кардиоверсии.	IIA	B-NR
ХМ ЭКГ для оценки риска		
ХМ ЭКГ рекомендовано для выявления неустойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией для стратификации риска внезапной сердечной смерти.	I	B-NR
ХМ ЭКГ рекомендовано для количественной оценки ЖЭ и выявления неустойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией/дисплазией правого желудочка для диагностики и стратификации риска.	I	B-NR
ХМ ЭКГ рекомендовано амбулаторным пациентам, начинающим лечение ААП, для выявления их проаритмического эффекта.	I	C
ХМ ЭКГ м.б. полезным для оценки эффективности подавления аритмии с помощью медикаментозного или интервенционного лечения.	IIA	B-NR
24-48 - часовое ХМ ЭКГ м.б. полезным для пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и пограничной фракцией выброса ЛЖ в пределах 35%-40% для выявления неустойчивой желудочковой тахикардии и последующей стратификации риска с помощью электрофизиологического исследования с целью определения показаний для имплантации кардиовертера-дефибриллятора.	IIA	B-R
ХМ ЭКГ м.б. полезным для пациентов с электрокардиостимулятором и симптомами, возможно, связанными с дисфункцией имплантированного антиаритмического устройства, если опрос устройства недостаточно информативен.	IIA	B-NR
Использование ХМ ЭКГ м.б. рассмотрено для оценки прогноза и стратификации риска у пациентов с неишемической кардиомиопатией.	IIIB	B-NR
Использование 24-48 - часового ХМ ЭКГ м.б. рассмотрено после острого инфаркта миокарда для выявления неустойчивой желудочковой тахикардии с целью прогнозирования увеличения риска внезапной сердечной смерти, особенно у пациентов со сниженной фракцией выброса ЛЖ.	IIIB	B-NR

Примечание. КР - класс рекомендаций, ДУ - доказательный уровень.

лизу согласованного мнения экспертов HRS-ISHNE по амбулаторной ЭКГ и наружному мониторингованию деятельности сердца / телеметрии мы писали, что одним из самых важных достоинств этого документа является то, что «...он перекликается со всеми имеющимися современными рекомендациями по диагностике и лечению, как интервенционному, так и медикаментозному, нарушений ритма и проводимости сердца, учитывает написанное в них и практически ни в чем не противоречит» [8]. Попробуем теперь, напротив, взглянуть, насколько полно возможности ХМ ЭКГ, рассмотренные в согласованном мнении экспертов, использованы в наших национальных рекомендациях по аритмиям. Помочь в этом сравнении нам могут выводы комитета экспертов, представленные в виде таблицы, составленной из рекомендаций с привычными нам классами (I, IIА, IIВ и III) и непривычными доказательными уровнями (А, В-*R*, В-*NR*, Е и С). Доказательный уровень А - самый высокий, т.к. доказательства получены в нескольких клинических исследованиях с реестрами или без них. Доказательный уровень В - умеренный, полученный либо в рандомизированных исследованиях (В-*R*), либо в хорошо выполненных нерандомизированных исследованиях (В-*NR*). Доказательный уровень С основан на данных слабых исследований со значительными ограничениями (например, рандомизированные или нерандомизированные наблюдательные исследования или реестры; исследования с ограничениями дизайна или исполнения; мета-анализы таких исследований; физиологические или механистические исследования у людей). Наконец, доказательный уровень Е является просто консенсусом мнений экспертов на основании клинического опыта, когда доказательства недостаточны, туманны или противоречивы. Согласитесь, это очень похоже на структуру УДД российских рекомендаций. Итак, рассмотрим табл. 4.

Из сравнения с этой таблицей следует, что использование не только суточного, но и многосуточного ХМ ЭКГ обсуждается в российских рекомендациях достаточно подробно. При этом целесообразность 12-канального ХМ ЭКГ для анализа контура ЭКГ (например, при предполагаемом синдроме Бругада), оценки морфологии QRS-комплексов при желудочковых аритмиях, к сожалению, не оговаривается. Между тем, достаточно давно обсуждаемая возможность ориентировочной оценки топики ЖЭ по 12-ти отведениям ЭКГ [9, 10] с высокой долей вероятности будет реализована в холтеровских системах уже в ближайшее время. Впрочем, и без того 12-канальная запись становится «золотым стандартом» ХМ ЭКГ. Необходимость в ХМ ЭКГ при обследовании пациентов с сердцебиением, брадикардией, синкопальными состояниями, синдромом (феноменом) WPW, криптогенными инсультами, подозрением на тахикардиомиопатию рассмотрена в достаточно полной мере. В меньшей степени отражены возможности метода для оценки «бремени» ФП, триггерных аритмий. Весьма подробно описано применение ХМ ЭКГ для контроля эффективности и безопасности ААТ. В то же время не обсуждается подробно использование метода для стратификации риска внезапной сердечной смерти в конкретных клинических ситуациях: при гипертрофической кардиомиопатии, аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка, дилатационной кардиомиопатии, а также у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, особенно с низкой фракцией ЛЖ. К сожалению, в рекомендациях по брадиаритмиям и желудочковым аритмиям не отражены возможности ХМ ЭКГ для наблюдения за пациентами с электрокардиостимуляторами и другими имплантируемыми антиаритмическими устройствами, за исключением сердечной ресинхронизирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Омеляновский ВВ, Авксентьева МВ, Железнякова ИА и др. Клинические рекомендации как инструмент повышения качества медицинской помощи. *Онкопедиатрия*. 2017;4(4): 247-258. [Omeljanovskij VV, Avksent'eva MV, Zhelezniakova IA, et al. Clinical Guidelines as a Tool for Improving the Quality of Medical Care Delivery. *Onkopediatria*. 2017;4(4): 247-258. (In Russ.)].
2. Омеляновский ВВ, Сухоруких ОА, Лукьянцева ДВ и др. Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации. ЦЭКМП, 2019 г. Доступно: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/10/mr_nauch-obosn-kr.pdf. [Omeljanovskij VV, Sukhorukikh OA, Lukyantseva DV et al. Guidelines for assessing the scientific validity of information included in clinical guidelines. Center for Healthcare Quality Assessment and Control, 2019. Available from: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/10/mr_nauch-obosn-kr.pdf (In Russ.)]
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38): 2893-2962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2020 Aug 29; ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Тихоненко ВМ, Тулинцева ТЭ, Лышова ОВ и др. Нарушения ритма и проводимости сердца у здоровых лиц. *Вестник аритмологии*. 2018;91: 11-21. [Tikhonenko VM, Tulintseva TE, Lyshova OV et al. Cardiac arrhythmias in healthy subjects. *Journal of Arrhythmology*. 2018;(91):11-20. (In Russ.)]
6. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace*. 2014;16: 1257-1283.
7. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring / telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14(7): e55-e96.
8. Шубик ЮВ, Батунова МА, Трегубов АВ. Рекомендации по холтеровскому мониторингованию электрокардиограммы: прошлое, настоящее, будущее. *Вестник аритмологии*. 2018;94: 57-67 [Shubik YuV, Baturova MA, Tregubov AV. Guidance on ECG Holter monitoring: past,

present, future. *Journal of Arrhythmology*. 2018;(94):57-67. (In Russ.)] DOI: 10.25760/VA-2018-94-57-67.

9. Вайнштейн АБ, Яшин СМ, Думпис ЯЮ, Шубик ЮВ. Электрокардиографическая топическая диагностика некоронарогенных правожелудочковых аритмий. *Вестник аритмологии*. 2004;(34): 11-17. [ECG diagnostics of non-coronary right ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2004;(34): 11-17. (In Russ.)].

10. Ревишвили АШ, Носкова МВ, Рзаев ФГ, Артюхина ЕА. Неинвазивная топическая диагностика некоронарогенных желудочковых аритмий. *Вестник аритмологии*. 2004;(35): 5-15. [Revishvili Ash, Noskova MV, Rzaev FG, Artyukhina YeA. Non-invasive diagnostics of non-coronary ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2004;(35): 5-15].

ЦИКЛ ТЕМАТИЧЕСКОГО УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ «ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА И ВРАЧА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ»

Глубокоуважаемые коллеги!

Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» Санкт-Петербургского государственного университета 19 октября 2020 года «открывает двери» 8-ой Осенней школы Проекта «Санкт-Петербургская Школа кардиологов». В рамках школы будет проведен цикл тематического усовершенствования (ТУ) «Ведение больных с имплантированными устройствами в практике кардиолога и врача функциональной диагностики». Его программу составят следующие лекции и семинары:

- Место холтеровского мониторирования ЭКГ в новых российских рекомендациях по нарушениям ритма и проводимости сердца (проф. Ю.В.Шубик).
- Дисфункции СУ: от диагностики к имплантации ЭКС (д.м.н. М.М.Медведев).
- Блокады сердца (д.м.н. М.М.Медведев).
- Общие сведения о кардиостимуляции и правила эксплуатации пейсмекеров в практике кардиологов (М.М.Лось).
- Развитие технологий и алгоритмы электрокардиостимуляции больных брадиаритмиями (к.ф.-м.н. И.Ш.Хасанов).
- Физиологичная электрокардиотерапия: направления развития (к.ф.-м.н. И.Ш.Хасанов).
- Обзор показаний для электрокардиостимуляции (А.Е.Ривин).
- Холтеровское мониторирование у больных с ЭКС (А.Е.Ривин).
- Интерпретация ЭКГ у пациентов с кардиостимуляторами: режимы работы ЭКС (М.М.Лось).
- Интерпретация ЭКГ у пациентов с кардиостимуляторами: ЭКГ картина современных алгоритмов кардиостимулятора (М.М.Лось).
- Современные технологии для повышения безопасности электрокардиотерапии (к.ф.-м.н. И.Ш.Хасанов).
- Интерпретация ЭКГ у пациентов с кардиостимуляторами: особенности формирования заключений ХМ у пациентов с ЭКС (А.Е.Ривин).
- Наблюдение (follow up) больных с ЭКС (к.м.н. О.В.Костылева).
- Дифференциальная диагностика тахикардий с «широкими комплексами» QRS (д.м.н. М.М.Медведев).
- Современные подходы к определению генеза «широких комплексов» QRS (д.м.н. М.М.Медведев).
- Медикаментозное лечение желудочковых аритмий и профилактика ВСС (проф. Ю.В.Шубик).
- Показания к имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов (проф. Ю.В.Шубик).
- Дополнительные методы анализа ХМ ЭКГ в стратификации риска ВСС (О.Е.Велеслава).
- Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, как основное средство профилактики внезапной сердечной смерти. Проблемы и перспективы (проф. Н.М.Неминуший).
- Наблюдение (follow up) больных с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (к.м.н. О.В.Костылева).
- Подкожный дефибриллятор (к.м.н. О.В.Костылева).
- Сердечная ресинхронизирующая терапия в лечении сердечной недостаточности у пациентов с диссинхронией сердца. Отбор пациентов и повышение эффективности метода (д.м.н. проф. Н.М.Неминуший).
- Цифровизация здравоохранения и персональный телемониторинг пациентов (к.ф.-м.н. И.Ш.Хасанов).
- Эндоваскулярные методы профилактики инсульта: технологии окклюзии ушка левого предсердия и открытого овального окна (к.м.н. А.В.Книгин).
- Фибрилляция предсердий: от своевременной диагностики к адекватной терапии (д.м.н. М.М.Медведев).
- Обследование и лечение больного с фибрилляцией предсердий (проф. Ю.В.Шубик)/

С учетом эпидемиологической обстановки Осенняя школа (и включенный в нее цикл ТУ) будут проводиться в дистанционном режиме. Лекции, семинары и клинические разборы будут выложены на YouTube, а доступ к ним осуществляться через Портал QRS.ru. Большая часть материалов Школы и вся программа цикла ТУ «Ведение больных с имплантированными устройствами в практике кардиолога и врача функциональной диагностики» будут на «свободном доступе» и с ними можно будет знакомиться до 31 декабря 2020 года в любое удобное слушателям время. Количество просмотров не ограничено. Для участия в работе Школы регистрация на Портале QRS.ru или Аритмологическом форуме не требуется. Нужно лишь заполнить регистрационную форму, перейдя по ссылке <http://forum.qrs.ru/index.php?showtopic=759&p=4116> (на нее можно кликнуть в электронной версии журнала) или воспользовавшись расположенным ниже QR-кодом. После заполнения регистрационной формы Вам на указанный адрес электронной почты придет письмо, содержащее ссылку для доступа к материалам Школы. Необходимо подчеркнуть, что «свободное посещение» Осенней школы не предполагает получения каких-либо документов и баллов НМО.





Памяти Леонида Валентиновича Розенштрауха

17 сентября 2020 года в возрасте 83 лет ушёл из жизни выдающийся учёный, специалист в области электрофизиологии сердца, получивший известность не только в нашей стране, но и за её пределами, академик РАН Розенштраух Леонид Валентинович.

Леонид Валентинович в 1961 г. окончил МГУ им. М.В.Ломоносова. С 1962 г. научная деятельность Леонида Валентиновича связана с Институтом кардиологии АМН СССР. Работая в лаборатории физиологии кровообращения, Л.В.Розенштраух освоил новейшую методику микроэлектродной регистрации трансмембранных потенциалов действия отдельных кардиомиоцитов, что позволило впервые описать на клеточном уровне появление очага эктопической активности и произвести регистрацию потенциалов действия кардиомиоцитов при тахикардиях. Результаты этих наблюдений стали основой защищенной в 1965 году кандидатской диссертации «Исследование механизмов воз-

никновения эктопических ритмов и фибрилляции сердца методом микроэлектродного отведения потенциалов действия». Изучая роль вегетативной нервной системы в аритмогенезе Л.В.Розенштраух впервые описал формирование зон временной функциональной невозбудимости в предсердиях сердца лягушки после раздражения блуждающих нервов. Совместно с к.ф.-м.н. А.В.Холоповым была разработана математическая модель механизма возникновения нейрогенных аритмий, которая послужила основой для докторской диссертации Л.В.Розенштрауха «Электрофизиологические механизмы развития аритмий сердца и антиаритмический эффект», защищенной в 1974 г.

Фундаментальные исследования Л.В. Розенштрауха получили высокую оценку научной общественности и правительства СССР. Работа по проблемам внутриклеточного транспорта энергии, выполненная совместно с лабораторией профессора В.А.Сакса, признана Открытием СССР. В 1978 году за цикл работ по исследованию клеточных и молекулярных механизмов деятельности сердечной мышцы в норме и при патологии Л.В.Розенштраух в числе других ученых был удостоен Государственной премии СССР в области науки и техники. В 1986 г. за создание и внедрение в клиническую практику антиаритмических препаратов этмозина и этацизина группе исследователей, в числе которых был и Л.В.Розенштраух, была присуждена Государственная премия СССР в области науки и техники. В 2003 году Л.В. Розенштраух вместе с группой химиков, фармакологов и практикующих врачей-кардиологов был удостоен Государственной премии РФ в области науки и техники за создание и внедрение в клиническую практику оригинального антиаритмического препарата нибентана. Под руководством Л.В. Розенштрауха были проведены доклинические испытания нового антиаритмического препарата III класса, получившего название рефралон, зарегистрированного в 2014 г. В последние годы в лаборатории Л.В.Розенштрауха проведены доклинические исследования таблетированной формы рефралона.

Результаты работы Л.В.Розенштрауха представлены в 332 научных статьях, опубликованных в ведущих российских и зарубежных научных журналах. Им написаны главы по физиологии сердца в многочисленных пособиях и руководствах по физиологии и кардиологии. Под его руководством переведены иностранные книги в области электрофизиологии сердца. Академиком Л.В.Розенштраухом подготовлено 6 докторов и 24 кандидата наук. Все его ученики состоялись как учёные, специалисты высочайшей квалификации, достигшие больших успехов. На протяжении всей жизни Леонид Валентинович уделял много времени и сил работе в редакционных коллегиях научных журналов, был главным редактором журнала «Успехи физиологических наук», членом редколлегий журналов «Кардиология», «Кардиологический вестник», «Вестник аритмологии» и «Природа».

Научные достижения Л.В.Розенштрауха отмечены многочисленными наградами. Л.В.Розенштраух - дважды лауреат Государственной премии СССР и дважды лауреат Государственной премии РФ, удостоен Золотой медали имени И.П.Павлова РАН, медали ордена «За заслуги перед Отечеством II степени», диплома «Человек года» Американского биографического института, национальной премии «Призвание» в номинации «За вклад в развитие медицины, внесенный представителями фундаментальной науки и немедицинских профессий» (2001 г.), премии Российского кардиологического общества «За фундаментальные исследования в области кардиологии» (2018 г.). Л.В.Розенштраух является почётным доктором наук Белградского университета, членом Международной академии сердечно-сосудистых наук.

Леонид Валентинович Розенштраух был учёным мирового масштаба и профессионалом высочайшего уровня. Он обладал глубокой и всесторонней эрудицией, его мнение и авторитет имели колоссальное значение и вес в мировом кардиологическом сообществе, у врачей и ученых. Уход Леонида Валентиновича - невосполнимая потеря для коллектива НМИЦ кардиологии, учреждения, в котором он работал более 40 лет, для российской и международной науки. Слова соболезнования высказали Michael Rosen, Jose Jalife, Dan Roden, Douglas Zipes и многие другие зарубежные учёные, благодарные Л.В.Розенштрауху за долгие годы плодотворного сотрудничества. Память о Леониде Валентиновиче навсегда останется не только в сердцах друзей, коллег и близких покойного. Она останется и в сердцах благодарных пациентов, которым помогли восстановить правильный ритм созданные им лекарственные препараты.



ПАМЯТИ ЭВАЛЬДА ОСКАРОВИЧА ГИМРИХА

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

5 октября 2020 г., из Германии пришла печальная весть. Завершил свой жизненный путь (25.04.1951-05.10.2020) Эвальд Оскарович Гимрих. Эта новость с трудом осознается, она отзывается нестерпимой болью в наших сердцах. Для всех, кому посчастливилось знать Эвальда Оскаровича, с ним работать, дружить, общаться, учиться у него, это невосполнимая утрата.

Эвальд Оскарович Гимрих в профессиональном плане посвятил себя такому бурно развивающемуся направлению современной кардиологии как аритмология. Это был профессионал высочайшего класса. Он пришел в НИИ кардиологии (тогда СФ ВКНЦ АМН СССР) в год его основания (1980 г.). Вместе со своим учителем академиком В.В.Пекарским организовывал отделение хирургического лечения нарушений ритма сердца, которое стало первым на Востоке страны и третьим в Советском Союзе; формировал и разрабатывал актуальные научные тематики. Успешно возглавлял отделение после того, как Викентий Викентьевич полностью перешел на научную стезю сердечно-сосудистой хирургии. Эвальд Оскарович много сил отдавал коллективу отделения, растил кадры, бескорыстно передавал свои знания и опыт молодым коллегам, учил своих учеников не только профессиональным аритмологическим премудростям, но и самому главному в жизни - как состояться человеком и врачом с «большой буквы». Помогал многим и многим не только входить в профессию, но и верить в себя и помнить, что мелочей в жизни не бывает. В результате, именно в Томске при его непосредственном участии была создана уникальная аритмологическая школа. В 1991 г. он успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Медикаментозное и электроимпульсное лечение пароксизмальных тахикардий и аритмий». Это была смелая новаторская прорывная работа состоявшегося ученого и врача, высококлассного профессионала своего дела. Кто был на защите его докторской диссертации, помнит ликование и гордость его учеников за своего Учителя. Работу в отделении он успешно совмещал с функционалом заместителя директора по научной работе. В коллективе его любили и уважали. Он был решительным, отзывчивым, в меру строгим и при этом бесконечно добрым человеком, а ещё очень честным, не боялся правды, не стеснялся советоваться, не жаловался и всегда стремился найти самые верные решения и в профессиональных вопросах, и в жизненных ситуациях. И это ему удавалось. Мало кто знает, насколько непросто иногда это было. Так он жил, работал, любил, дружил. С большим уважением к людям, к своим учителям, друзьям и коллегам и, конечно, к родным.

В 1991 г. он принял непростое решение о переезде на постоянное место жительства в Германию. Он очень быстро смог подтвердить свою высочайшую профессиональную квалификацию в очень требовательном немецком медицинском сообществе. Несмотря на большие расстояния, которые теперь разделяли его с учениками в Томске, и огромную занятость, он всегда находил для них время, постоянно был на связи, всегда был готов подставить свое мудрое и сильное плечо старшего опытного Коллеги и Учителя. При возможности всегда старался приезжать в Томск, в свою Альма-Матер, и, конечно, чтобы навестить дочь и внучку, которых очень искренне и беззаветно любил. Последний раз он был с нами в 2010 г. на праздновании 30-летия института. Это был праздник для всех - и для него и для нас. Больше он не смог приезжать в Томск, не позволяло состояние здоровья. Он во всем был очень «настоящим», очень светлым человеком большой души. И годы жизни за границей не повлияли на его жизненные ценности.

Нам всем сейчас очень больно. Мы потрясены этой печальной новостью и низко склоняем головы перед памятью об этом удивительном Человеке, большом и настоящем Друге, нашем Учителе и Коллеге с благодарностью к судьбе за то, что нам выпала честь знать Эвальда Оскаровича лично, общаться и работать с ним, учиться у него, дружить с ним. Он запомнится нам как очень человечный Человек, Человек-легенда, Путеводная Звезда для всех нас, кто его помнит, любит и чтит.

Выражаем слова поддержки и глубокого искреннего соболезнования семье, родным и близким Эвальда Оскаровича, его друзьям, ученикам и коллегам.

Навсегда сохраним в своих благодарных сердцах светлую память о Гимрихе Эвальде Оскаровиче!

Администрация и коллектив НИИ кардиологии, Томский НИМЦ