Прогнозирование эффективности антиаритмической терапии у детей

Свинцова Л. И.[1], Джаффарова О. Ю.[1], Плотникова И. В.[1,2]

Цель. Оптимизировать тактику лечения детей с аритмиями на основе оценки и прогнозирования эффективности терапии.

Материал и методы. Проспективное когортное исследование проводилось с 2007 по 2017гг. Пролонгированную антиаритмическую терапию получали 100 пациентов в возрасте от 0 до 7 лет с различными электрофизиологическими вариантами клинически значимых аритмий. Протокол исследования включал данные анамнеза, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, Холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ). Для верификации электрофизиологического механизма тахикардии части пациентов выполнялось чреспищеводное электрофизиологическое исследование.

Результаты. Вероятность эффективного результата антиаритмической терапии (ААТ) выше у детей первого года жизни с отсутствием признаков аритмогенной кардиомиопатии (АКМП). Более старший возраст детей, наличие выраженных проявлений АКМП по данным ЭхоКГ являются факторами, повышающим риск неэффективной ААТ. На основании полученных данных была разработана многофакторная модель прогноза эффективности пролонгированной антиаритмической терапии для определения индивидуальной тактики лечения у детей с аритмиями.

Заключение. Исследование показало, что возраст и состояние внутрисердечной гемодинамики влияют на эффективность антиаритмической терапии. Предложенная модель позволит избежать длительной медикаментозной нагрузки и своевременно применить другие методы лечения в случае прогнозирования неэффективного результата ААТ.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):75–82
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-75-82

Ключевые слова: дети, аритмия, аритмогенная кардиомиопатия, модель прогнозирования, пролонгированная антиаритмическая терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

[1]ФГБНУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; [2]ГБОУ ВПО Сибирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Томск, Россия.

Свинцова Л. И.* — д.м.н., в.н.с. отделения детской кардиологии НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-2056-4060, Джаффарова О. Ю. — к.м.н., с.н.с. отделения детской кардиологии НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-3947-4903, Плотникова И. В. — д.м.н., руководитель отделения детской кардиологии НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0003-4823-4378.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lis@cardio-tomsk.ru

ААТ — антиаритмическая терапия, АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ДПЖС — дополнительные предсердно-желудочковые соединения, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС –желудочковая экстрасистолия, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КЛДФ — каноническая линейная дискриминантная функция, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК NYHA — функциональный класс сердечной недостаточности согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA), ХМ ЭКГ — Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧП ЭФИ — чреспищеводное электрофизиологическое исследование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 22.03.2019
Рецензия получена 14.05.2019
Принята к публикации 22.05.2019

CC BY 4.0

Prediction of antiarrhythmic therapy effectiveness in children

Svintsova L. I.[1], Dzhaffarova O. Yu.[1], Plotnikova I. V.[1,2]

Aim. To optimize treatment tactics in children with arrhythmias based on the evaluation and prediction of the therapy efficacy.

Material and methods. Prospective cohort study was performed from 2007 to 2017. A total of 100 patients aged 0 to 7 years with different types of significant arrhythmias received prophylactic antiarrhythmic therapy. Data of medical history, 12-lead electrocardiography (ECG), Holter ECG monitoring, and echocardiography were studied. To verify electrophysiological variant of tachycardia, some patients underwent transesophageal electrophysiologic study.

Results. The study showed that antiarrhythmic drug therapy was most efficacious in patients till one year old without signs of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM). Older age of children, the presence of pronounced ACM manifestations are factors that increase the risk of ineffective AAT. Based on the data obtained, a multifactor model was developed to predict the effectiveness of prolonged antiarrhythmic therapy.

Conclusion. The study showed that age and intracardiac hemodynamic status affected the efficacy of antiarrhythmic therapy. Proposed model allowed to avoid unnecessary prolonged pharmacological load and to timely administer other methods of treatment in case when ineffective result of the antiarrhythmic therapy was predicted.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):75–82
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-75-82

Key words: children, arrhythmia, arrhythmogenic cardiomyopathy, prediction model, prolonged antiarrhythmic therapy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

[1]Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; [2]Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Svintsova L. I. ORCID: 0000-0002-2056-4060, Dzhaffarova O. Yu. ORCID: 0000-0002-3947-4903, Plotnikova I. V. ORCID: 0000-0003-4823-4378.

Received: 22.03.2019 **Revision Received:** 14.05.2019 **Accepted:** 22.05.2019

Аритмология детского возраста остается одним из самых дискуссионных разделов детской кардиологии. Нерешенные вопросы в этой области касаются, прежде всего, пациентов первых лет жизни. Профилактическая антиаритмическая терапия применяется преимущественно у детей раннего возраста, во-первых, вследствие высокого шанса спонтанного разрешения тахикардии и, во-вторых, — из-за более строгих

показаний к проведению радиочастотной абляции (РЧА) в этой возрастной группе. Следует помнить, что антиаритмическая терапия не является радикальным методом лечения тахиаритмий у детей, а лишь помогает им “перерасти” аритмию, т.е. контролировать частоту ритма до 1-1,5 лет, когда у большинства детей происходит спонтанная ремиссия тахикардий в связи с завершением процессов кардиогенеза. После первого года жизни вероятность спонтанного разрешения тахикардии существенно снижается [1]. Данные о медикаментозной рефрактерности, имеющихся летальных исходах и жизнеугрожающих событиях в результате применения антиаритмической терапии (ААТ) у детей, заставляют с определенной осторожностью относиться к широко распространенному убеждению, что ААТ у новорожденных и детей раннего возраста эффективна и безопасна и может являться этапом терапии, предшествующим радикальному катетерному лечению аритмии при достижении рекомендуемого возраста [2-4]. Учитывая, что ААТ в настоящее время остается основной терапевтической стратегией в лечении аритмий у детей раннего возраста, необходима оптимизация лечебной тактики на основе оценки эффективности антиаритмических препаратов и определение предикторов медикаментозной резистентности аритмий [5-7].

Материал и методы

Проспективное когортное исследование выполнено в Томском НИИ кардиологии, в период с 2007 по 2017гг. Пролонгированную ААТ получили 100 пациентов в возрасте от 0 до 7 лет (2,33 лет) (IQR: 0,33-5,0) с различными электрофизиологическими вариантами идиопатических клинически значимых аритмий. В таблице 1 представлены возрастные группы детей и электрофизиологические варианты аритмий.

Критериями включения в исследование были отсутствие врожденного порока сердца и каналопатий; отсутствие острых инфекционных и обострения хронических заболеваний; отсутствие лабораторных признаков миокардита. Показаниями к назначению ААТ были: наличие стойких пароксизмов суправентрикулярной тахикардии (СВТ) и желудочковой тахикардии (ЖТ), непрерывно-рецидивирующие хронические формы СВТ и ЖТ, в том числе в сочетании с наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭС) и желудочковой экстрасистолией (ЖЭС), составляющие более 20% от общего количества сердечных сокращений за сутки, наличие аритмогенной кардиомиопатии (АКМП), признаков сердечной недостаточности [8-10].

Протокол исследования включал данные анамнеза, ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ). Для верификации электрофизиологического механизма тахикардии части пациентов выполнялось чреспищеводное электрофизиологическое исследование.

При выполнении ЭхоКГ кроме стандартных измерений показателей внутрисердечной гемодинамики оценивали отклонение объемов предсердий и конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) от индивидуально прогнозированных антропометрических норм, выраженное в процентах. Такой подход связан с возрастной и антропометрической неоднородностью пациентов, а также для динамической оценки показателей ЭхоКГ в связи с увеличением размеров сердца при изменении возраста и антропометрических данных. Данные показатели определялись автоматически, согласно протоколу исследования.

Для пролонгированной терапии использовали антиаритмические препараты всех четырех классов, а именно IC, II, III и IV класса согласно общепринятой классификации Vaughan Williams [11], а также дигоксин. В соответствии с рекомендациями EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group, данные препараты используются для профилактической терапии как узкокомплексных, так и ширококомплексных тахикардий, а также как наджелудочковых, так и желудочковых аритмий у детей. Дозы препаратов соответствовали рекомендациям EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group [12]. Однако несмотря на широкий спектр применяемых антиаритмических препаратов и их комбинаций, в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации к их применению и критерии эффективности ААТ у детей [13].

Мы предлагаем следующую градацию эффективности ААТ у детей.

1. Эффективная терапия:

1.1. Устранение пароксизмов тахикардии.

1.2. Восстановление синусового ритма при постоянных и непрерывно-рецидивирующих тахикардиях.

1.3. Контроль среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) при постоянных и непрерывно-

Таблица 1

Базовая характеристика пациентов — возрастной состав и электрофизиологический вариант аритмии

Возраст (Mo; IQR; range) (лет)	2,33 (0,33-5,0); 0-7
Возраст до 1 года	41/100
Возраст от 1 до 3 лет	23/100
Возраст от 3 до 7 лет	36/100
Синдром Wolf-Parkinson-White	41/100
Предсердные эктопические тахикардии	40/100
Желудочковые тахикардии	18/100
Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия	1/100

Примечание: предсердные эктопические тахикардии, в том числе в сочетании с суправентрикулярной экстрасистолией с эктопической активностью (ЭА) не менее 20%. Желудочковые тахикардии в том числе в сочетании ЖЭС с ЭА не менее 20%.

рецидивирующих тахикардиях до достижения нормосистолии.

1.4. Снижение эктопической активности при экстрасистолиях (одиночных, групповых, а также сопровождающихся эпизодами нестойкой СВТ или ЖТ) до субнормальных значений (<1000 в сут.) с устранением групповых экстрасистол и эпизодов неустойчивой тахикардии.

2. Частично эффективная терапия:

2.1. Уменьшение частоты пароксизмов тахикардии не менее, чем на 50% от исходной, удлинение межприступного периода до 3-6 мес.

2.2. Уменьшение среднесуточной ЧСС не менее, чем на 20% от исходной.

2.3. Снижение эктопической активности при экстрасистолиях не менее, чем на 50% от исходной.

2.4. К частично эффективной терапии относились также те случаи, когда в первые дни и недели достигались критерии эффективной терапии с последующим ослаблением эффективности, что в большинстве случаев потребовало смены ААТ.

3. Неэффективной терапию считали в том случае, если она не удовлетворяла ни одному из вышеперечисленных критериев.

При первичном назначении и коррекции терапии мы руководствовались методом подбора — первым назначался препарат с наименьшим периодом полувыведения и риском развития побочных эффектов, при неэффективности одного препарата назначался другой по истечении пяти периодов полувыведения предыдущего препарата.

За весь период наблюдения 50 (50%) детей получали 1 препарат, 33 (33%) ребенка — 2 препарата, по 8 (8%) детей — 3 и 4 препарата и 1 (1%) пациент — 6 препаратов последовательно. При резистентности к антиаритмической монотерапии у 19 пациентов назначалась комбинированная терапия — у 16 из них использовалась 1 комбинация, у 3 пациентов последовательно применялись 2 комбинации препаратов.

Детям, получающим амиодарон, каждые 3 мес. оценивали функцию печени и щитовидной железы.

Для оценки динамики показателей ХМ ЭКГ и ЭхоКГ в процессе пролонгированной ААТ проведен их сравнительный анализ исходно, на 5-8 день после достижения критериев абсолютной эффективности, а также через 6 мес. после отмены пролонгированной ААТ.

Средний срок дальнейшего наблюдения пациентов, у которых пролонгированная ААТ была эффективной, составил 5,3±2,1 лет (от 2 до 8 лет).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием среды для статистической обработки данных R 3.0.2. Описание количественных признаков представлено в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (Q1;Q3). Сравнение двух независимых выборок проводили при помощи критерия Манна-Уитни, трех и более — при помощи критерия Краскала-Уоллиса. При проведении множественных попарных сравнений выборок достигнутый в исследовании уровень значимости корректировался с учетом поправки Бонферрони. Динамику количественных признаков оценивали при помощи критерия Вилкоксона.

Расчет вероятности реализации неблагоприятного прогноза и выявление значимых предикторов неблагоприятного исхода выполнялись при помощи многофакторного логистического регрессионного анализа. Построение модели прогноза эффективности пролонгированной антиаритмической терапии проводилось при помощи дискриминантного анализа (методами принудительного включения переменных в модель, а также пошагового отбора признаков на основе критериев Лямбда Уилкса и расстояния Махалонобиса). Статистическая значимость модели оценивалась по критерию Лямбда Уилкса. В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений и прогноза на основе полученного решающего правила использовался процент правильной классификации (Concordant), оценивалась чувствительность и специфичность модели. Качество модели оценивалось также с помощью ROC-анализа с определением значения площади под ROC-кривой (AUC). Статистическая значимость определялась как $p<0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами. До включения в исследование у законных представителей пациентов было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Эффективность и длительность приема используемых в исследовании антиаритмических препаратов и их комбинаций представлена в таблице 2. Критерии эффективной терапии получены при использовании амиодарона, пропафенона, пропранолола и верапамила, а также комбинаций ААТ: амиодарон+пропранолол, амиодарон+дигоксин.

Проаритмический эффект был получен у 1 пациента, которому на фоне перорального приема амиодарона для купирования пароксизма тахикардии применяли парентеральное введение эсмолола. В результате данной комбинации препаратов у пациента отмечалось развитие симптомной брадикардии, что потребовало проведения реанимационных мероприятий. Других случаев проаритмии, сопровождающихся усугублением аритмии либо появлением других нарушений ритма сердца не отмечалось.

Основными причинами для отмены препаратов были неэффективность, отсроченная резистентность после первоначального эффекта.

Таблица 2

Эффективность и длительность пролонгированной ААТ

Препарат	n	Длительность приема, мес., Me (IQR)	Эффективен, n (%)	Неэффективен, n (%)	Частично эффективен, n (%)
Монотерапия					
Пропафенон	37	1,00 (0,33-5,00)	5 (13,5%)	25 (67,6%)	7 (18,9%)
Пропранолол	25	1,00 (0,33-3,00)	2 (8%)	17 (68%)	6 (24%)
Амиодарон	69	4,00 (1,00-6,00)	15 (21,7%)	41 (59,4%)	13 (18,8%)
Соталол	4	0,42 (0,33-3,25)	-	2 (50%)	2 (50%)
Верапамил	5	0,33 (0,25-1,00)	1 (20%)	4 (80%)	-
Дигоксин	14	0,33 (0,33-1,00)		11 (78,6%)	3 (21,4%)
Комбинированная терапия					
Амиодарон+пропранолол	7	6,00 (1,83-9,00)	2 (28,6%)	-	5 (71,4%)
Соталол+пропафенон	2	1,17 (0,33-2,00)	-	1 (50%)	1 (50%)
Амиодарон+дигоксин	4	1,00 (0,75-6,50)	1 (25%)	3 (75%)	-
Дигоксин+пропранолол	1	2,00	-	-	1 (100%)
Дигоксин+соталол	1	2,00	-	-	1 (100%)
Дигоксин+пропафенон	1	1,00	-	1	-

Таблица 3

Сравнительный анализ пациентов с эффективной, неэффективной и частично-эффективной терапией по возрасту и исходными показателями ЭхоКГ

Параметр		Эффективная ААТ (1) (n=26)	Неэффективная ААТ (2) (n=62)	Частично-эффективная ААТ (3) (n=12)	P межгрупповая	P парная		
						P 1-2	P 1-3	P 2-3
Возраст, лет	Me	0,3	3,0	2,3	<0,001	<0,001	0,001	0,628
	IQR	0,1-1,0	0,9-5,5	0,9-4,4				
Объем ЛП, %	Me	90,0	125,0	85,9	0,002	0,003	0,730	0,014
	IQR	76,4-116,0	103,7-161,5	79,1-86,5				
Объем ПП, %	Me	91,9	124,0	105,0	0,001	<0,001	0,283	0,186
	IQR	79,7-103,0	108,3-152,5	89,3-144,0				
КДО ЛЖ, %	Me	98,3	119,0	111,0	0,080	-	-	-
	IQR	74,7-122,3	100,9-136,0	102,0-119,0				
ФВ ЛЖ, %	Me	72,0	67,0	73,0	0,003	0,015	0,606	0,004
	IQR	65,0-79,5	56,5-72,0	69,5-76,5				

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Критерии абсолютной эффективности были достигнуты у 26 (26%) из 100 пациентов, получавших пролонгированную терапию, частичной эффективности — у 12 (12%) детей. Неэффективной пролонгированная ААТ была у 62 (62%) пациентов.

При сравнении эффективности ААТ у пациентов с различными электрофизиологическими типами аритмий, вариантами течения тахикардии и клиническими проявлениями сердечной недостаточности (ФК NYHA I-IV) статистически значимых различий не выявлено.

В процессе эффективной антиаритмической терапии отмечена редукция клинической симптоматики сердечной недостаточности у тех 11 пациентов, у которых она наблюдалась исходно.

Сравнительный анализ пациентов с эффективной, неэффективной и частично эффективной терапией по возрасту и состоянию внутрисердечной гемодинамики представлен в таблице 3. Среди пациентов с эффективным результатом ААТ отмечено преобладание детей в возрасте до 1 года (F=20,713; p<0,001) с отсутствием проявлений АКМП (χ^2=11,618; p=0,003). При анализе показателей ЭхоКГ выявлено, что в группе пациентов, у которых терапия оказалась эффективной, исходные, до начала ААТ, медианные значения объемов предсердных камер соответствовали нормальным значениям. У пациентов с исходным увеличением объемов предсердий ААТ была неэффективной. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с эффективной ААТ была статистически значимо выше по сравнению с пациентами, у которых ААТ была неэффективной.

Проведение однофакторного логистического регрессионного анализа, продемонстрировало, что возраст, размеры и объемы предсердий, а также качест-

Таблица 4

Предикторы эффективности ААТ по данным однофакторного логистического регрессионного анализа

Признак	P	ОШ	95% ДИ ОШ		Общий % совпадений
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст	0,001	0,513	0,349	0,754	75,0
АКМП	0,003	4,608	1,703	12,467	72,7
Объем ЛП	0,012	0,971	0,949	0,994	80,9
Объем ПП	0,001	0,661	0,524	0,835	85,7
ЛП	<0,001	0,763	0,661	0,882	74,4
ЛП1	0,001	0,781	0,676	0,903	85,3
ЛП2	0,001	0,731	0,606	0,881	82,4
ПП1	<0,001	0,751	0,652	0,866	82,5
ПП2	<0,001	0,734	0,628	0,859	81,3

Сокращения: АКМП — наличие признаков аритмогенной кардиомиопатии, объем ЛП — объем левого предсердия (мл), объем ПП — объем правого предсердия (мл), ЛП — передне-задний размер левого предсердия (мм), ЛП1 — латерально-медиальный размер левого предсердия (мм), ЛП2 — верхне-нижний размер левого предсердия (мм), ПП1 — латерально-медиальный размер правого предсердия (мм), ПП2 — верхне-нижний размер правого предсердия (мм), ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

венный показатель совокупности различных признаков АКМП являются независимыми предикторами эффективности пролонгированной антиаритмической терапии (табл. 4).

Результаты анализа свидетельствуют, что при увеличении возраста на один год шансы эффективного исхода терапии снижаются на 48,7%. Наличие признаков АКМП снижает шанс эффективной терапии в 4,6 раза. При увеличении объемов правого и левого предсердий (ПП и ЛП) на 1 мл шансы эффективного исхода ААТ снижаются на 33,9% и 2,9%, соответственно. При увеличении размеров предсердий на 1 мм шансы эффективного исхода ААТ снижаются на 21,9-26,9%.

Применение дискриминантного анализа позволило разработать многомерную модель прогноза эффективности постоянной терапии (Патент № 2611954 от 17.03.2017). В качестве критерия разделения на группы использовался признак эффективности пролонгированной антиаритмической терапии.

В результате проведенного анализа определены предикторы эффективности антиаритмической терапии — возраст пациента, объем правого предсердия в процентах, объем левого предсердия в процентах, фракция выброса левого желудочка, среднесуточная ЧСС и максимальная ЧСС по данным ХМ ЭКГ.

При помощи коэффициентов канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ) построено дискриминантное уравнение:

КЛДФ = -3,359 + 0,017 * объем ПП (%) + 0,001 * объем ЛП (%) — 0,001 * ФВ ЛЖ — 0,013 * среднесуточная ЧСС + 0,009 * макс. ЧСС по данным ХМ ЭКГ + 0,296 * возраст, лет.

Значения КЛДФ в центроидах групп представлены в таблице 5:

Таблица 5

Значения КЛДФ в центроидах групп эффективной и неэффективной ААТ

Параметр	Функция
Эффективная терапия	-1,276
Неэффективная терапия	0,300

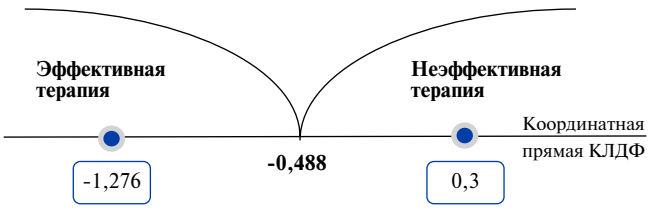

Рис. 1. Графическое представление дискриминантной функции.

Решающее правило для классификации объектов наблюдения формулируется следующим образом: объект будет отнесен к тому классу, ближе к центроиду которого окажется рассчитанное значение КЛДФ (рис. 1).

Модель статистически значима (критерий Лямбда Уилкса 0,716, p=0,004). Общий процент правильно классифицированных случаев 81%, чувствительность 78,4%, специфичность 91,7%.

Высокое качество классификации при помощи предложенной модели подтверждает и ROC-анализ: площадь под ROC-кривой составила 0,895 (95% ДИ 0,814-0,977, p<0,001).

Предлагаемый способ прогнозирования эффективности пролонгированной ААТ продемонстрирован в следующих клинических наблюдениях.

Клинический пример 1. Пациент М., возраст — 22 дня. Жалобы со стороны родителей на эпизоды учащенного сердцебиения сопровождающиеся вялостью, отказом от кормления. Из анамнеза известно, что первый эпизод тахикардии возник в родах, после чего отмечались пароксизмы тахикар-

дии длительностью до 4 ч, купировались после внутривенного болюсного введения раствора аденозина 0,1 мг/кг, а также болюсной инфузии амиодарона в дозе 5 мг/кг в течение 30 мин. В динамике отмечалась тенденция к учащению приступов тахикардии, которые стали возникать ежедневно и в последующем приняли характер непрерывно-рецидивирующих. На основании данных анамнеза, объективного осмотра, проведенного обследования, включающего анализ ЭКГ во время и вне приступов тахикардии, ХМ ЭКГ, чреспищеводного электрофизиологического исследования (ЧП ЭФИ), ЭхоКГ пациенту поставлен диагноз: Скрытый синдром WPW. Пароксизмальная ортодромная тахикардия. Сердечная недостаточность II функционального класса, согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (ФК (NYHA) II).

Значения маркеров для построения модели эффективности антиаритмической терапии следующие:

Возраст: 0,08 лет (1 месяц)
Объем ПП, %: 72,5 %
Объем ЛП, %: 71,8%
ФВ (в), %: 87%
Среднесуточная ЧСС по данным ХМ ЭКГ: 137 уд./мин
Максимальная ЧСС по данным ХМ ЭКГ: 199 уд./мин

Прогнозирование Эффективности ААТ:

КЛДФ = -3,359 + 0,017 * 72,5 + 0,001 * 71,8 — 0,001 * * 87 – 0,013 * 137 + 0,009 * 199 + 0,296 * 0,08
КЛДФ =-2,11

Значение КЛДФ =-2,11 свидетельствует о высокой вероятности эффективного исхода антиаритмической терапии.

В результате подбора антиаритмической терапии пациенту был назначен амиодарон в порошках в нагрузочной дозе 10 мг/кг/сут. в течение 15 дней с последующим снижением дозы до 5 мг/кг/сут. Во время приема нагрузочной дозы препарата приступы тахикардии стали возникать реже и, начиная с 16 дня от начала приема — не возобновлялись. С целью профилактики приступов тахикардии пациенту была назначена пролонгированная терапия амиодароном 5 мг/кг/сут. с перерасчетом дозы препарата по мере увеличения массы тела ребенка. Учитывая нормальное самочувствие, отсутствие пароксизмов тахикардии по результатам клинического наблюдения, оценке данных ЭКГ и ХМ ЭКГ — амиодарон был отменен через 4 мес. от начала терапии. Пациент остается асимптомным на протяжении последующих 5 лет наблюдения.

Клинический пример 2. Пациент И., 11 месяцев. Поступил в отделение детской кардиологии с жалобами со стороны родителей на учащенное сердцебиение, потливость, вялость, утомляемость, снижение аппетита. После проведенного обследования, включающего ЭКГ, ХМ ЭКГ, ЭхоКГ поставлен диагноз: Непрерывно-рецидивирующая предсердная тахикардия. Сердечная недостаточность, ФК (NYHA) III.

Значения маркеров для построения модели эффективности антиаритмической терапии следующие:

Возраст: 0,92 лет (11 месяцев)
Объем ПП, %: 159 %
Объем ЛП, %: 199%
ФВ (в), %: 32%
Среднесуточная ЧСС по данным ХМ ЭКГ: 194 уд./мин
Максимальная ЧСС по данным ХМ ЭКГ: 277 уд./мин

Прогнозирование Эффективности ААТ:

КЛДФ = -3,359 + 0,017 * 159 + 0,001 * 199 — 0,001 * 32 — 0,013 * 194 + 0,009 * 277 + 0,296 * 0,92
КЛДФ =-0,25

Значение КЛДФ =-0,25 свидетельствует о вероятности неэффективного исхода антиаритмической терапии.

Учитывая, что методом выбора лечения аритмий у детей раннего возраста является ААТ, в отделении пациенту проводился подбор, включающий дигоксин, пропафенон, пропранолол, амиодарон. Терапия была неэффективной. На фоне непрерывно-рецидивирующей тахикардии с высокой среднесуточной ЧСС по данным ХМ ЭКГ, явлений аритмогенной кардиомиопатии по данным ЭхоКГ, нарастании клинических признаков недостаточности кровообращения в возрасте 1 года пациенту выполнена РЧА право-предсердного эктопического очага.

Обсуждение

Клиническая и прогностическая значимость аритмий определяется гемодинамическими проявлениями аритмии — развитием АКМП [14-16]. Дети первых лет жизни составляют группу риска развития АКМП вследствие высокой ЧСС во время тахикардии, склонности тахикардий к хроническому течению, медикаментозной рефрактерности [17-19]. Предсердные тахикардии — наиболее частая причина АКМП у детей. Кроме того, формированию АКМП подвержены как пациенты раннего возраста с СВТ, обусловленными дополнительными предсердно-желудочковыми соединениями (ДПЖС), так и с желудочковыми аритмиями, особенностью которых является тенденция к хроническому течению и медикаментозная рефрактерность [8, 9, 17, 20].

В отношении тактики лечения детей раннего возраста нет единства в медицинском сообществе. Ряд исследователей сообщает о высокой эффективности лекарственной терапии у новорожденных и детей раннего возраста и рекомендуют схемы терапии, включающие комбинации двух и даже трех препаратов для пролонгированного лечения аритмий [21-25]. Однако большое количество публикаций свидетельствует об ограниченной эффективности и безопасности ААТ для контроля аритмий у детей [2-6, 25].

Несмотря на то, что различные комбинации ААТ могут увеличить ее эффективность, они повышают риск возникновения побочных эффектов, включая летальные случаи, в частности, при комбинации препаратов I и III классов [18].

В мультицентровом ретроспективном исследовании Seslar SP, et al. было показано, что антиаритмическая терапия в условиях стационара эффективна и безопасна у детей в возрасте до года с идиопатическими СВТ. Следует отметить, что средний срок пребывания пациентов в стационаре был 4 дня, зависел от количества принимаемых препаратов и необходимости пребывания пациентов в палате интенсивной терапии. Однако данное исследование имеет существенные ограничения, на которые указывают сами авторы — оценивались только непосредственные результаты начатой терапии, отсутствуют результаты проспективного наблюдения [21]. Авторы другого ретроспективного когортного исследования, оценивая эффективность ААТ у детей, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, указывают на отсутствие результатов дальнейшего амбулаторного наблюдения, данных об изменении схем приема лекарств, побочных эффектах терапии, рецидивах аритмии после отмены препаратов [13]. Тогда как именно эти данные определяют целесообразность и перспективы проводимой терапии и общеизвестным является факт первоначальной эффективности ААТ с последующей ее утратой и возобновлением аритмии. Большинство публикаций относительно ААТ у детей имеет ограничения, связанные с небольшими объемами выборки пациентов, ретроспективным характером исследования, отсутствием отдаленных результатов терапии [26, 27]. По мнению Maid G, et al. основные принципы ААТ у детей, дозировки и интервалы приема ААТ заимствованы из “взрослой” аритмологии без учета физиологических особенностей новорожденных и детей раннего возраста. Поэтому многие авторы призывают медицинское сообщество к организации многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний, в которых бы изучалась профилактическая эффективность данных препаратов, результаты которых могут отличаться от результатов ретроспективных исследований [6].

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что дети в возрасте до 1 года с отсутствием признаков АКМП имеют большую вероятность эффективного результата ААТ. К факторам, повышающим риск неэффективной ААТ, относятся более старший возраст детей, наличие выраженных проявлений АКМП по данным ЭхоКГ. Аналогичный результат представлен в исследовании Ge H, et al., где предикторами эффективности ААТ предсердных эктопических тахикардий является ранний возраст и пароксизмальная форма тахикардии, которая как правило не приводит к формированию АКМП [28]. Наши данные согласуются с фрагментом исследования Sanatani S, et al., которые при исследовании 44 пациентов в возрасте до 6 месяцев выявили, что предиктором рефрактерных к терапии тахикардий была сниженная ФВ ЛЖ, при этом нозологическая форма аритмии не оказывала существенного влияния на результат медикаментозной терапии [29]. Обращает на себя внимание тот факт, что по результатам вышеназванного исследования ранняя манифестация аритмии не являлась залогом успешной терапии. Напротив, настоящее исследование показало, что ранний возраст пациента является независимым предиктором эффективного исхода ААТ. Аналогичные данные были получены в работе Salerno JC, et al., которые сообщили о высокой вероятности спонтанного исчезновения предсердной эктопической тахикардии после успешной медикаментозной терапии в случае возникновения ее на первом году жизни, а у детей более старшего возраста такой исход наблюдается редко [22].

На основании полученных данных разработана многофакторная модель прогноза эффективности пролонгированной ААТ для определения индивидуальной тактики лечения у детей с аритмиями. Данная модель позволит избежать длительной медикаментозной нагрузки и своевременно применить другие методы лечения в случае прогнозирования неэффективного результата ААТ.

Заключение

Факторами, влияющими на эффективность ААТ, являются возраст и состояние внутрисердечной гемодинамики. Пациентам раннего возраста с тахиаритмиями, не сопровождающимися тахииндуцированными структурными изменениями в сердце показана пролонгированная ААТ. Следует учитывать, что именно эта категория детей имеет высокий шанс спонтанного разрешения аритмии и после отмены эффективной терапии пациенты могут оставаться свободными от аритмии в процессе дальнейшего наблюдения. У пациентов любого возраста и особенно после 1 года жизни с ЭхоКГ-признаками АКМП следует предполагать неэффективный исход ААТ и планировать выполнение РЧА аритмии.

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

Литература/References

1. Riggs TW, Byrd JA, Weinhouse E. Recurrence risk of supraventricular tachycardia in pediatric patients. Cardiology. 1999;91:25-30. doi:10.1159/000006873.
2. Saul JP, Scott WA, Brown S, et al. Intravenous Amiodarone Pediatric Investigators. Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmias in children: a randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. Circulation. 2005;112:3470-7.
3. Bauersfeld U. RF Ablation in Drug Refractory Cases: When and Whom? Turkish Journal of Arrhythmia, Pacing and Electrophysiology. 2003;1:81-5.
4. Wong KK, Potts JE, Etheridge SP, et al. Medications used to manage supraventricular tachycardia in the infant a North American survey. Pediatr Cardiol. 2006;27:199-203. doi:10.1007/s00246-005-1126-x.
5. Melo SL, Scanavacca MI, Pisani C, et al. Radiofrequency ablation of childhood arrhythmia: observational registry in 125 children. Arq Bras Cardiol. 2012;98:514-8. doi:10.1590/S0066-782X2012005000042.
6. Maid G, Guerchicoff M, Falconi M, et al. Written consent to use the drug in children: the problem of off-label drugs. Curr Pharm Des 2008;14:776-81. doi:10.2174/138161208784007770.
7. Svintsova LI, Kovalev IA, Dzhaffarova OYu, et al. The pecularities of etiology, clinics and treatment of tachyarrhythmias in fetus and children of early age. Pediatria. 2008;87(1):139-42. (In Russ.) Свинцова Л. И., Ковалев И. А., Джаффарова О. Ю., и др. Особенности этиологии, клиники и лечения тахиаритмий у плодов и детей раннего возраста. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2008;87(1):139-42.
8. Drago F, Leoni L, Bronzetti G, et al. Premature ventricular complexes in children with structurally normal hearts: clinical review and recommendations for diagnosis and treatment. Minerva pediatrica. 2017;69(5):427-33. doi:10.23736/S0026-4946.17.05031-9.
9. Spector ZZ, Seslar SP. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy in children. Cardiology in the Young. 2016;26(4):711-7. doi:10.1017/S1047951115001110.
10. Tupikina AA, Plotnikova IV, Kovalev IA, et al. Modified Harvard Step Test for exercise tolerance study in healthy children. Siberian Medical Journal. 2015;30(4):36-9. (In Russ.) Тупикина А. А., Плотникова И. В., Ковалев И. А., и др. Определение толерантности к физической нагрузке у здоровых детей с использованием модифицированного гарвардского степ-теста. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2015;30(4):36-9. doi:10.29001/2073-8552-2015-30-4-36-39.
11. Jordan PN, Christini DJ. Therapies for ventricular cardiac arrhythmias. Crit Rev Biomed Eng. 2005;33(6):557-604. doi:10.1615/CritRevBiomedEng.v33.i6.20.
12. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. European Heart Rhythm Association; Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. Europace. 2013;15:1337-82. doi:10.1093/europace/eut082.
13. Chu PY, Hill KD, Clark RH, et al. Treatment of supraventricular tachycardia in infants: Analysis of a large multicenter database. Early Hum Dev 2015;91:345-50. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.04.001.
14. Timek TA, Dagum P, Lai DT, et al. Pathogenesis of mitral regurgitation in tachycardia-induced cardiomyopathy. Circulation. 2001;104(12)Suppl1):I47-I53. doi:10.1161/hc37t1.094913.
15. Nakazato Y. Tachycardiomyopathy. Indian Pacing Electrophysiol. 2002;2:104-13.
16. Turner CJ, Lau KC, Sholler GF. Outcomes of interventional electrophysiology in children under 2 years of age. Cardiol Young. 2012;22:499-506. doi:10.1017/S1047951111001971.
17. Juneja R, Shah S, Naik N, et al. Management of cardiomyopathy resulting from incessant supraventricular tachycardia in infants and children. Indian Heart. 2002; 54:176-80.
18. Kugler JD. Indication for catheter ablation in infants and children. In: Walsh EP, Saul JP, Triedman JK. Cardiac arrhythmias in children and young adults with congenital heart disease. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001; p. 445-61.
19. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. Am J Med. 2003;114:51-5. doi:10.1016/S0002-9343(02)01472-9.
20. Sun Y, Blom NA, Yu Y, et al. The influence of premature ventricular contractions on left ventricular function in asymptomatic children without structural heart disease: an echocardiographic evaluation. Int J Cardiovasc Imaging. 2003;19:295-9. 10.1023/A:1025418531853.
21. Seslar SP, Garrison MM, Larison C, et al. A multi-institutional analysis of inpatient treatment for supraventricular tachycardia in newborns and infants. Pediatr Cardiol. 2013;34:408-14. doi:10.1007/s00246-012-0474-6.
22. Salerno JC, Kertesz NJ, Friedman RA, et al. Clinical course of atrial ectopic tachycardia is age-dependent: results and treatment in children < 3 or > or =3 years of age. J Am Coll Cardiol. 2004;43:438-44.
23. Knudson JD, Cannon BC, Kim JJ, et al. High-dose sotalol is safe and effective in neonates and infants with refractory supraventricular tachyarrhythmias. Pediatr Cardiol. 2011;32(7):896-903. https://doi.org/10.1007/s00246-011-0010-0.
24. Drago F, Silvetti MS, De Santis A, et al. Paroxysmal reciprocating supraventricular tachycardia in infants: electrophysiologically guided medical treatment and long-term evolution of the re-entry circuit. Europace. 2008;10:629-35. doi:10.1093/europace/eun069.
25. Sanatani S, Potts JE, Reed JH, et al. The study of antiarrhythmic medications in infancy (SAMIS): a multicenter randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of digoxin versus propranolol for prophylaxis of supraventricular tachycardia in infants. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5:984-91. doi:10.1161/CIRCEP.112.972620.
26. Escudero C, Carr R, Sanatani S. Overview of antiarrhythmic drug therapy for supraventricular tachycardia in children. Prog Pediatr Cardiol. 2013;35:55-63. doi:10.1016/j.ppedcard.2012.11.008.
27. Kim H, Wolff J, Dalal A, et al. Use of intravenous sotalol in newborns with supraventricular tachycardia. HeartRhythm Case Rep. 2017;3:332-5. doi:10.1016/j.hrcr.2017.03.010.
28. Ge H, Li X, Liu H, et al. Predictors of Pharmacological Therapy of Ectopic Atrial Tachycardia in Children. Pediatric cardiology. 2017;38(2):289-95. doi:10.1007/s00246-016-1511-7.
29. Sanatani S, Hamilton RM, Gross GJ. Predictors of refractory tachycardia in infants with supraventricular tachycardia. Pediatr Cardiol. 2002;23:508-12. doi:10.1007/s00246-002-1514-4.