

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Взаимосвязь механических паттернов блокады левой ножки пучка Гиса и суперответа при СРТ у пациентов с ХСН

Динамика клеточной перфузии миокарда ЛЖ на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с ХСН и ФП

Алгоритм отбора предикторов и прогнозирование ФП у больных ИБС после коронарного шунтирования

Оценка эффективности СРТ в отдаленном послеоперационном периоде

Постковидный синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца

Особенности электроанатомического субстрата ФП у пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию

ФП и МС: какие биомаркеры использовать в клинической практике?

Желудочковые нарушения ритма.
Клинические рекомендации 2020.

Фибрилляция и трепетание предсердий.
Клинические рекомендации 2020.

В ФОКУСЕ:

Аритмии

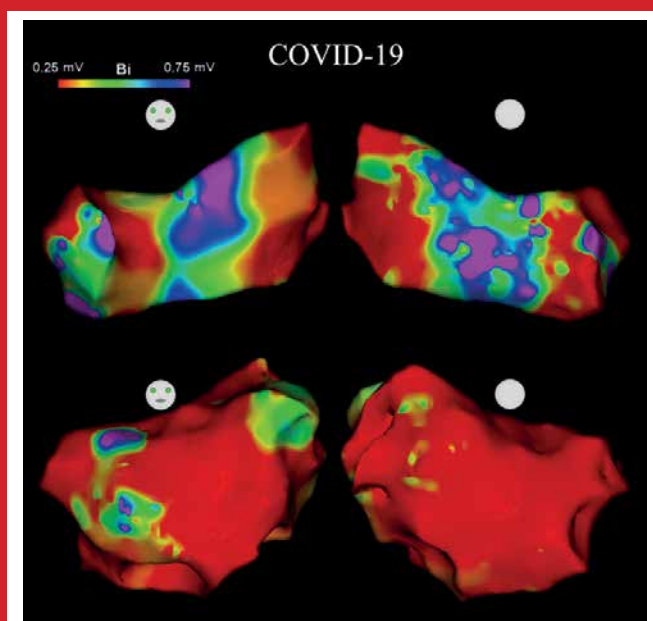


Рис. 2. Амплитудные карты пациентов. См. на стр. 65.



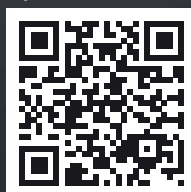
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает приблизительно один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции смертности от инфаркта миокарда^{1,2}.

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни³.

Помогите своим пациентам и их членам семьи узнать больше о заболевании. Это поможет снизить проявление симптомов сердечной недостаточности и замедлить прогрессирование заболевания.



МОЛОДЫСЕРДЦЕМ.РФ

Источники:

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio. 2475
2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13
3. https://www.heartfailurematters.org/ru_RU/Что-можете-сделать-вы%3F/RU-What-can-you-do

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. 193811/LCZ696/All/0421/1



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2019) 2,710
импакт-фактор (2019) 1,668

Полнотекстовые версии всех номеров
размещены на сайте Научной Электронной
Библиотеки: www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам и текущим
номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Отпечатано: типография “OneBook”,
ООО “Сам Полиграфист”,
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 26 (7) 2021

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алесян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Капиталов В. В. (Кемерово) д.м.н.

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Ревинский А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ НОМЕРА

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Попов С. В. (Томск)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силиция-Полиграф”
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

**Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2019) 2,710
Impact-factor (2019) 1,668**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from
this journal, please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial
products or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher**

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 26 (7) 2021

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Corresponding
member of RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITORS OF THE ISSUE

Dmitry S. Lebedev (St-Petersburg)

Sergey V. Popov (Tomsk)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Grigory P. Arutyunov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Valery V. Gafarov (Novosibirsk)
Anatoly V. Govorin (Chita)
Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)
Dmitry V. Duplyakov (Samara)
Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd)
Valentin E. Oleynikov (Penza)
Philip N. Paleev (Moscow)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

7 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

8 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Широков Н. Е., Кузнецов В. А., Тодосийчук В. В.,
Солдатова А. М., Криночкин Д. В.

9 Shirokov N. E., Kuznetsov V. A., Todosiychuk V. V.,
Soldatova A. M., Krinochkin D. V.

Взаимосвязь механических паттернов блокады левой
ножки пучка Гиса и суперответа при сердечной
ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической
сердечной недостаточностью

Relationship between left bundle branch block patterns
and super-response to cardiac resynchronization therapy
in patients with heart failure

Аманатова В. А., Сафиуллина А. А., Ускач Т. М.,
Аншелес А. А., Терещенко С. Н., Сергиенко В. Б.

16 Amanatova V. A., Safiullina A. A., Uskach T. M.,
Ansheles A. A., Tereshchenko S. N., Sergienko V. B.

Динамика клеточной перфузии миокарда левого
желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости
у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
и фибрилляцией предсердий

Left ventricular myocardial cellular perfusion against
the background of cardiac contractility modulation
in patients with heart failure and atrial fibrillation

Кривошеева Е. Н., Кропачева Е. С., Добровольский А. Б.,
Титаева Е. В., Панченко Е. П.

24 Krivosheeva E. N., Kropacheva E. S., Dobrovolsky A. B.,
Titaeva E. V., Panchenko E. P.

Ростовой фактор дифференцировки-15 и риск
сердечно-сосудистых осложнений у пациентов
с фибрилляцией предсердий после планового
чрескожного коронарного вмешательства

Growth differentiation factor 15 and the risk
of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation
after elective percutaneous coronary intervention

Чистякова М. В., Зайцев Д. Н., Говорин А. В.,
Медведева Н. А., Курохтина А. А.

32 Chistyakova M. V., Zaitsev D. N., Govorin A. V.,
Medvedeva N. A., Kurokhtina A. A.

“Постковидный” синдром: морфо-функциональные
изменения и нарушения ритма сердца

Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities
of the heart and arrhythmias

Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю.,
Щеглов Б. О., Кокарев Е. А.

40 Geltser B. I., Shakhgelydyan K. I., Rublev V. Yu.,
Shcheglov B. O., Kokarev E. A.

Алгоритм отбора предикторов и прогнозирование
фибрилляции предсердий у больных ишемической
болезнью сердца после коронарного шунтирования

Algorithm for selecting predictors and prognosis of atrial
fibrillation in patients with coronary artery disease after
coronary artery bypass grafting

Чумарная Т. В., Любимцева Т. А., Солодушкин С. И.,
Лебедева В. К., Лебедев Д. С., Соловьева О. Э.

48 Chumarnaya T. V., Lyubimtseva T. A., Solodushkin S. I.,
Lebedeva V. K., Lebedev D. S., Solovieva O. E.

Оценка эффективности сердечной ресинхронизирующей
терапии в отдаленном послеоперационном периоде

Evaluation of the long-term effectiveness of cardiac
resynchronization therapy

Осадчий Ан. М., Семенюта В. В., Каменев А. В.,
Щербак С. Г., Лебедев Д. С.

61 Osadchy An. M., Semenyuta V. V., Kamenev A. V.,
Shcherbak S. G., Lebedev D. S.

Особенности электроанатомического субстрата
фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших
SARS-CoV-2 инфекцию

Electroanatomic substrate of atrial fibrillation
in patients after COVID-19

Ионин В. А., Заславская Е. Л., Барашкова Е. И.,
Павлова В. А., Борисов Г. И., Аверченко К. А.,
Морозов А. Н., Баранова Е. И., Шляхто Е. В.

69 Ionin V. A., Zaslavskaya E. L., Barashkova E. I.,
Pavlova V. A., Borisov G. I., Averchenko K. A.,
Morozov A. N., Baranova E. I., Shlyakhto E. V.

Молекулярные механизмы формирования
фиброза миокарда левого предсердия у пациентов
с фибрилляцией предсердий и метаболическим
синдромом: какие биомаркеры использовать
в клинической практике?

Molecular mechanisms of left atrial fibrosis development
in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome:
what biomarkers should be used in clinical practice?

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Овчинников А. Г., Гвоздева А. Д., Потехина А. В., Виценя М. В., Агеев Ф. Т.
Перспективы применения препарата валсартан+сакубитрил при гипертоническом сердце
- Павлюк Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э.
Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Обоснование и дизайн пилотного исследования
- Аксентьев С. Б., Соловьева А. В., Юневич Д. С.
Эффективность и безопасность различных схем двойной антиагрегантной терапии у больных с инфарктом миокарда на фоне чрескожного коронарного вмешательства

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Джаффарова О. Ю., Плотникова И. В., Свинцова Л. И.
Клинический случай остановки предсердий (Atrial standstill) у ребенка раннего возраста

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Никулина С. Ю., Шишкова К. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А., Максимов В. Н.
Роль SNP-маркеров хромосомы 10 в патогенезе фибрилляции предсердий
- Татарский Б. А., Казённова Н. В.
Безопасность и взаимодействие прямых пероральных антикоагулянтов с антиаритмическими препаратами

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминуший Н. М., Голухова Е. З. и др.
Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020
- Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю., Голицын С. П., Голухова Е. З. и др.
Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 80 Ovchinnikov A. G., Gvozdeva A. D., Potekhina A. V., Vitsenya M. V., Ageev F. T.
Potential of valsartan+sacubitril therapy in hypertensive heart disease
- 92 Pavlyuk E. I., Ionov M. V., Alieva A. S., Avdonina N. G., Yakovlev A. N., Zvartau N. E.
Integrated solution for very high cardiovascular risk patients. Rationale and design of a pilot study
- 102 Aksentiev S. B., Solovieva A. V., Yunevich D. S.
Efficiency and safety of various dual antiplatelet therapy strategies in patients undergoing percutaneous coronary intervention due to myocardial infarction

CLINICAL CASE

- 109 Dzhaifarova O. Yu., Plotnikova I. V., Svintsova L. I.
Atrial standstill in the newborn: a case report

LITERATURE REVIEWS

- 116 Nikulina S. Yu., Shishkova K. Yu., Shulman V. A., Chernova A. A., Maksimov V. N.
Role of SNP markers on chromosome 10 in the pathogenesis of atrial fibrillation
- 121 Tatarsky B. A., Kazyonnova N. V.
Safety and interaction of direct oral anticoagulants with antiarrhythmic drugs

CLINICAL GUIDELINES

- 128 Lebedev D. S., Mikhailov E. N., Neminschiy N. M., Golukhova E. Z., et al.
Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines
- 190 Arakelyan M. G., Bockeria L. A., Vasilieva E. Yu., Golitsyn S. P., Golukhova E. Z., et al.
2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Уважаемые читатели, коллеги и друзья!

Перед вами очередной “аритмологический” номер Российского кардиологического журнала. Аритмология — современное бурно развивающееся направление медицины, совмещающее в себе клинические традиции и новые технологии. Проблемы диагностики, лечения и профилактики не теряют своей актуальности поскольку нарушения ритма являются серьезным, а иногда фатальным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы. Более 90% случаев внезапной смерти вызваны желудочковыми аритмиями. Стоит отметить, что в России от аритмии ежегодно умирает до 300 тыс. человек, а несколько миллионов граждан страдают нарушениями ритма сердца, в т.ч. фибрилляцией предсердий, которые влекут за собой около 70 тыс. ишемических инсультов в год. Растет количество генетически обусловленных электрических заболеваний сердца. Непрерывно увеличивается количество аритмий у больных, перенесших коронавирусную инфекцию.

Данный номер сформирован с учетом острых тем современной науки: клиническая и интервенционная аритмология, детская, спортивная и гериатрическая аритмология, молекулярные и структурные основы аритмий, методы визуализации и функциональной диагностики в аритмологии, подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, напрямую связанных с аритмологическими заболеваниями.

Особая роль отведена освещению современных клинических исследований, фундаментальной и экспериментальной аритмологии и моделированию в электрофизиологии, новым технологиям, в т.ч. в неинвазивной диагностике и по устранению аритмии с помощью радиочастотной катетерной абляции.

Важным разделом выпуска стали темы по трансляционной и фундаментальной аритмологии. В работах авторов представлены самые современные исследования ведущих ученых всего мира — механизмы образования аритмий, искусственный интеллект и математическое моделирование, аспекты клеточной биологии, оптическое картирование и многое другое.

Отдельным направлением выпуска журнала стали публикации, посвященные клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи, дистанционного мониторингования, внезапной смерти и желудочковым аритмиям, интервенционному, хирургическому и медикаментозному лечению аритмий, аритмиям у детей, ковиду и аритмии, профилактике инсульта.

Стоит отметить, что отличительной чертой этого номера являются работы авторов, представленные на прошедшем в мае 2021г IX Всероссийском съезде аритмологов “Аритмология без границ: от научной лаборатории к клиническим рекомендациям”. Это главный научно-практический форум специалистов многих научных областей, объединённых общей задачей — разработка, внедрение и оценка методов диагностики, лечения и профилактики нарушений ритма сердца. В этом году съезд проходил в Санкт-Петербурге — городе, подарившем стране целую плеяду врачей и ученых, заложивших фундаментальные и клинические основы современной аритмологии; современников, известных своей интеллигентностью в жизни и инновационным подходом в клинике, гордо несущих знамя российской аритмологии на близких и далеких научных рубежах, уже сегодня закладывающих будущее нашего направления, являющегося одним из ключевых в оказании высокотехнологичной помощи больным с нарушениями ритма сердца не только на северо-западе, но и на всей территории Российской Федерации. Впервые Съезд аритмологов состоялся в 2005г, мероприятие 2021г стало девятым и собрало более тысячи участников из России и других стран.

Текущий номер составлен в духе девиза прошедшего съезда. Мы стремились показать многогранность возможностей и достижения современной аритмологии, учитывая актуальность публикуемого контента для практического здравоохранения и научного сообщества. Надеемся, данный выпуск будет интересен и полезен Вам.

С наилучшими пожеланиями,

Попов Сергей Валентинович,

Вице-президент Всероссийского научного общества аритмологов, академик РАН

Лебедев Дмитрий Сергеевич,

Вице-президент Всероссийского научного общества аритмологов,

Главный внештатный аритмолог СЗФО, профессор РАН



Попов Сергей Валентинович



Лебедев Дмитрий Сергеевич

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Edgar, et al. (2021) описывают феномен атерогенной тренировки макрофагов при сахарном диабете. Они отмечают, что риск развития атеросклероза остаётся высоким у больных диабетом, несмотря на нормализацию гликемии. Было проведено лабораторное исследование, которое показало, что повышенная внеклеточная концентрация глюкозы в среде нахождения макрофагов индуцировала экспрессию провоспалительных генов и приобретение ими атерогенных свойств. Подобные свойства обнаруживают и у человеческих макрофагов при сахарном диабете. В лабораторном исследовании трансплантация красного костного мозга от мышей с диабетом здоровым мышам велась к сохранению атерогенных свойств и ускоренному развитию атеросклероза аорты.

(По данным: *Circulation*, 2021)

Авторы Gillmore, et al. (2021) сообщают об исследовании редактирования генома *in vivo* методом CRISPR-Cas9 при транстиретиновом амилоидозе. После успешных доклинических испытаний генного терапевтического средства NTLA-2001 авторы применили его у 6 пациентов с наследственным ATTR-амилоидозом с полинейропатией. Авторы отмечают дозозависимый эффект (снижение сывороточного транстиретина), который сохранялся на 28 день, при этом небольшое число нежелательных явлений.

(По данным: *NEJM*, 2021)

Очередное изучение сочетания антитромбоцитарных средств и антикоагулянтов провели японские авторы, Fukaya, et al. (2021). Они включили 1 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий и стабильной ишемической болезнью сердца, получавших ривароксабан, в группы с дополнительно назначенным ингибитором АДФ-рецепторов или ацетилсалициловой кислотой. Отмечено, что 60% пациентов получали также ингибиторы протонной помпы. Показано, что между группами не было достаточной разницы как по эффективности, так и по безопасности.

(По данным: *Heart BMJ*, 2021)

Приводятся данные исследования FLOWER-MI, посвящённого многососудистому поражению артерий сердца и инфаркту миокарда с подъёмом сегмента ST. Ruymir, et al. (2021) в многоцентровом протоколе рандомизировали пациентов после успешной реваскуляризации инфаркт-ответственной артерии в группы полной реваскуляризации, контролируемой ангиографически или методом измерения резерва кровотока (fractional flow reserve, FFR). В группе ангиографии среднее число установленных стентов было выше: 1,5 vs 1 в группе FFR. Во время годичного наблюдения конечная точка чаще наступала в группе

FFR в 1,3 раза. Авторы заключают, что исследование не показало существенных преимуществ одной или другой методики полной реваскуляризации.

(По данным: *NEJM*, 2021)

Исследователи из Великобритании провели анализ динамики ведения врачами общей практики пациентов с фибрилляцией предсердий в период с 2008 по 2018гг. Доля пациентов, которым назначены антикоагулянты, за 10 лет выросла с 45% до 71%, за счёт новых пероральных препаратов. Доля пациентов, которым прописаны средства контроля частоты, осталась неизменной (~70%), а доля пациентов, которым врачи общей практики выписывают средства контроля ритма, снизилась с 10 до 5%.

(По данным: *Heart BMJ*, 2021)

Американские авторы, Bozkurt, et al. (2021), сообщают о том, что в 12,6 случаях на миллион доз мРНК-вакцин против COVID-19 развивается миокардит. Это происходит у лиц 12-39 лет, как правило, на 2-3 день после второй дозы вакцины. Предполагается, что это связано с молекулярной мимикрией S-белка коронавируса SARS-CoV-2 и белков миокарда.

(По данным: *Circulation*, 2021)

Авторы Taylor, et al. (2021), из Оксфорда, наблюдали за 40 тыс. пациентов с сердечной недостаточностью в течение 15 лет, с 2004 по 2018гг. Средний возраст был 78,5 лет, 48% мужчин. Показано, что при высоком уровне NT-proBNP (>2000 пг/мл) риск госпитализации ввиду сердечной недостаточности был выше в 2 раза, чем при уровне показателя 400-2000 пг/мл. Смертность от всех причин в этих группах также отличалась и была в первые 5 лет наблюдения почти на 20% выше в когорте более высокого уровня NT-proBNP.

(По данным: *Heart BMJ*, 2021)

Verhamme, et al. (2021) изучали абелацимаб (abelacimab) — препарат моноклональных антител против фактора свёртывания крови XI (антигемофильный C), с целью профилактики послеоперационных тромбозов в хирургической практике. В рандомизированном открытом протоколе четыреста пациентов после протезирования коленного сустава получали три варианта доз абелацимаба (однократно внутривенно) или эноксапарина ежедневно подкожно. Авторы заключают, что режим 30 мг абелацимаба был не хуже эноксапарина по эффективности (предотвращению тромбозов в систему лёгочной артерии). Кровотечение было у двух пациентов из трёхсот в исследуемой группе и ни одного — в группе контроля.

(По данным: *NEJM*, 2021)

Взаимосвязь механических паттернов блокады левой ножки пучка Гиса и суперответа при сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Широков Н. Е., Кузнецов В. А., Тодосийчук В. В., Солдатова А. М., Криночкин Д. В.

Цель. Оценить связь идентификации блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) по данным электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) с суперответом (super-response, SR) при сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

Материал и методы. Было обследовано 60 пациентов (средний возраст $54,5 \pm 10,4$ года) исходно и на контрольной явке — $10,6 \pm 3,6$ мес. Пациенты были разделены на группы: I группа ($n=31$) с уменьшением конечного систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 30\%$ (суперреспондеры) и II группа ($n=29$) — с уменьшением КСО ЛЖ $< 30\%$ (несуперреспондеры). Для визуальной идентификации механических паттернов БЛНПГ по данным метода отслеживания пятна (Speckle Tracking Echocardiography, STE) и тканевой доплерографии (tissue Doppler imaging, TDI) были использованы следующие маркеры: сочетание раннего сокращения базального/среднего сегмента межжелудочковой перегородки (МЖП) и раннего растяжения базального/среднего сегмента боковой стенки ЛЖ (маркер 1); ранний обрыв септальной продольной деформации базального/среднего сегмента МЖП в течение 70% фазы изгнания ЛЖ (маркер 2, септальный флеш (septal flash, SF); продолжающаяся постсистолическая деформация базального/среднего сегмента боковой стенки ЛЖ в сочетании с его ранним растяжением (маркер 3). Сочетание всех маркеров считали классическим механическим паттерном (КМП), двух из трех — гетерогенным механическим паттерном (ГМП) БЛНПГ.

Результаты. Исходно между группами не было найдено различий по продолжительности комплекса QRS и частоте БЛНПГ по данным ЭКГ. Только в группе I были обнаружены механические аномалии: SF (32,3% и 0,0%; $p=0,001$) и апикальное качение (19,4% и 0,0%; $p=0,024$), а также КМП БЛНПГ (20,8% и 0,0%; $p=0,05$) по данным ЭхоКГ. Сочетание ГМП БЛНПГ (отношение шансов (ОШ) 7,512; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,434–39,632; $p=0,025$), механической межжелудочковой задержки (ОШ 1,037; 95% ДИ 1,037–1,071; $p=0,017$) и выраженности продольной деформации среднего сегмента МЖП (ОШ 0,726; 95% ДИ 0,540–0,977; $p=0,035$) имело независимую связь с SR. При проведении ROC-анализа чувствительность и специфичность модели в предсказании SR составили 77,3% и 91,3%, соответственно ($AUC=0,862$; $p<0,001$).

Заключение. SR при СРТ ассоциирован с более высокой частотой определения обоих паттернов БЛНПГ по данным ЭхоКГ. БЛНПГ, определенная при помощи ЭКГ, не продемонстрировала связи с SR на СРТ.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия, хроническая сердечная недостаточность, суперответ, механическая диссинхрония, блокада левой ножки пучка Гиса.

Отношения и деятельность: нет.

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

Широков Н. Е.* — м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-4325-2633, Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный консультант, ORCID: 0000-0002-1970-2606, Тодосийчук В. В. — д.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, в.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-3601-233X, Солдатова А. М. — к.м.н., н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5389-0973, Криночкин Д. В. — к.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики, с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4993-056X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

nikita.shirokov.1993@mail.ru

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ГМП — гетерогенный механический паттерн, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КМП — классический механический паттерн, КСО — конечный систолический объем, МД — механическая диссинхрония, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОШ — отношение шансов, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, Т6М — тест шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭИ — электрический импульс, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ApR — апикальное качение (apical rocking), IVD — межсегментарная задержка, оцененная с помощью тканевой доплерографии (intraventricular delay by tissue Doppler imaging), IVMD — механическая межжелудочковая задержка (interventricular mechanical delay), LS — продольная деформация (longitudinal strain), LV PEP — период аортального предизгнания (left ventricle pre-ejection period), RV PEP — период предизгнания из правого желудочка (right ventricle pre-ejection period), SF — септальный флеш (septal flash), SR — суперответ (super-response), STE — метод отслеживания пятна (speckle tracking echocardiography), TDI — тканевая доплерография (tissue Doppler imaging).

Рукопись получена 08.12.2020

Рецензия получена 09.01.2021

Принята к публикации 16.01.2021



Для цитирования: Широков Н. Е., Кузнецов В. А., Тодосийчук В. В., Солдатова А. М., Криночкин Д. В. Взаимосвязь механических паттернов блокады левой ножки пучка Гиса и суперответа при сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4227. doi:10.15829/1560-4071-2021-4227

Relationship between left bundle branch block patterns and super-response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure

Shirokov N. E., Kuznetsov V. A., Todosiychuk V. V., Soldatova A. M., Krinochkin D. V.

Aim. To assess a relationship of left bundle branch block (LBBB) patterns defined by electrocardiography (ECG) and echocardiography with super-response (SR) to cardiac resynchronization therapy (CRT).

Material and methods. Sixty patients (mean age, $54,5 \pm 10,4$ years) were examined at baseline and during follow-up ($10,6 \pm 3,6$ months). Patients were divided

into groups: group I ($n=31$) — decrease of left ventricular end-systolic volume (ESV) $\geq 30\%$ (super-responders) and II group ($n=29$) — decrease of LV ESV $< 30\%$ (non-super-responders). Three strain-markers of LBBB assessed by tissue Doppler imaging (TDI) and speckle tracking echocardiography (STE) were used: early contraction of basal or midventricular segment in the septal wall and

early stretching of basal or midventricular segment in the lateral wall (marker 1); early peak contraction of the septal wall occurred in the first 70% of the systolic ejection phase (marker 2, septal flash (SF)); early stretching wall that showed peak contraction after aortic valve closure (marker 3). The classical LBBB pattern was defined if all three strain-markers were present. The heterogeneous LBBB pattern was defined if two from three strain-markers were present.

Results. At baseline, groups did not differ in main clinical characteristics, including QRS width and LBBB assessed by ECG. Mechanical abnormalities were found only in group I: SF (32,3% vs 0,0%; $p=0,001$) and apical rocking (19,4% vs 0,0%; $p=0,024$), as well as classic LBBB mechanical pattern (20,8% vs 0,0%; $p=0,05$). The complex of heterogeneous LBBB mechanical pattern (odds ratio (OR), 7,512; 95% CI, 1,434-39,632; $p=0,025$), interventricular mechanical delay (OR, 1,037; 95% CI, 1,005-1,071; $p=0,017$) and longitudinal strain of interventricular septum mid segment (OR, 0,726; 95% CI, 0,540-0,977; $p=0,035$) had an independent relationship with SR. According to the ROC analysis, the sensitivity and specificity of model in SR prediction were 77,3% and 91,3% ($AUC=0,862$; $p<0,001$).

Conclusion. SR is associated with both LBBB mechanical patterns assessed by STE and TDI. LBBB defined by ECG did not have significant association with SR to CRT.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, heart failure, super-response, mechanical desynchrony, left bundle branch block.

Relationships and Activities: none.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russia.

Shirokov N. E.* ORCID: 0000-0002-4325-2633, Kuznetsov V. A. ORCID: 0000-0002-1970-2606, Todosiyshuk V. V. ORCID: 0000-0003-3601-233X, Soldatova A. M. ORCID: 0000-0001-5389-0973, Krinochkin D. V. ORCID: 0000-0003-4993-056X.

*Corresponding author: nikita.shirokov.1993@mail.ru

Received: 08.12.2020 **Revision Received:** 09.01.2021 **Accepted:** 16.01.2021

For citation: Shirokov N. E., Kuznetsov V. A., Todosiyshuk V. V., Soldatova A. M., Krinochkin D. V. Relationship between left bundle branch block patterns and super-response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4227. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4227

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) — это один из методов лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и выраженным снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ). В соответствии с современными клиническими рекомендациями блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) играет важную роль при отборе пациентов на СРТ [1].

В большинстве работ используются различные электрокардиографические критерии диагностики БЛНПГ, которые имеют минимальную согласованность в ее определении [2]. По данным Jastrzebski M, et al., из 563 пациентов, рассмотренных для проведения СРТ, 63,4% имели БЛНПГ согласно традиционным критериям; БЛНПГ была диагностирована у 39,5% пациентов по критериям Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца/Общества сердечного ритма (American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society, ACC/АНА/НРС); у 40,9% — по строгим критериям критериям Strauss [3]. Несмотря на противоречия в определении указанного нарушения проведения в последнем пересмотре клинических рекомендаций European Society of Cardiology 2016г, наличие БЛНПГ для отбора пациентов на СРТ фигурирует в качестве класса рекомендаций I, уровня доказательности A [4].

Учитывая современное технически прогрессивное развитие аппаратов для ультразвуковой диагностики, возникает вопрос: какой метод — электрокардиография (ЭКГ) или эхокардиография (ЭхоКГ) — лучше отражает последовательность распространения электрического импульса (ЭИ) и следующую за ним активацию сегментов миокарда ЛЖ при БЛНПГ?

В 2014г Risum N, et al. предложили использовать ЭхоКГ для визуальной идентификации БЛНПГ. Авторы выделили классический механический паттерн (КМП) БЛНПГ и гетерогенный/неполный ме-

ханический паттерн (ГМП) БЛНПГ [5]. Halamek J, et al. отмечают, что бинарная классификация БЛНПГ по данным ЭКГ является значительным ограничением метода: критерии БЛНПГ могут подтверждать диагноз, но не должны использоваться для исключения потенциальных кандидатов для проведения СРТ [6]. При этом, по данным Emerek K, et al., у пациентов с БЛНПГ, диагностированной по ЭКГ-критериям Strauss, КМП БЛНПГ визуализировался в 87% случаев [7].

Известно, что суперреспондеры — пациенты с особенно выраженной обратимостью ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ — показывают лучшие динамику клинико-функциональных показателей и выживаемость в сравнении как с нереспондерами, так и с респондерами [8]. Поэтому представляется актуальным выявление электромеханических аномалий сокращения сегментов ЛЖ, вероятно, отражающих БЛНПГ, у пациентов с суперответом (super-response, SR) при СРТ.

Цель: оценить связь идентификации БЛНПГ по данным ЭКГ и ЭхоКГ с SR при СРТ.

Материал и методы

В исследование было включено 60 пациентов: 93,3% мужчин, 6,7% женщин; средний возраст $54,5 \pm 10,4$ года; 58,3% имели БЛНПГ по данным ЭКГ. Критерии отбора пациентов для имплантации бивентрикулярного стимулятора: II-IV функциональный класс ХСН по классификации NYHA; фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$; критерии внутривентрикулярной и/или межжелудочковой механической диссинхронии (МД). Также учитывалась продолжительность комплекса QRS. Функциональный класс ХСН определяли по классификации NYHA, проводили тест 6-минутной ходьбы (Т6М).

ЭхоКГ была проведена по традиционной методике на аппарате фирмы Philips (IE-33, USA) [9]. Для оцен-

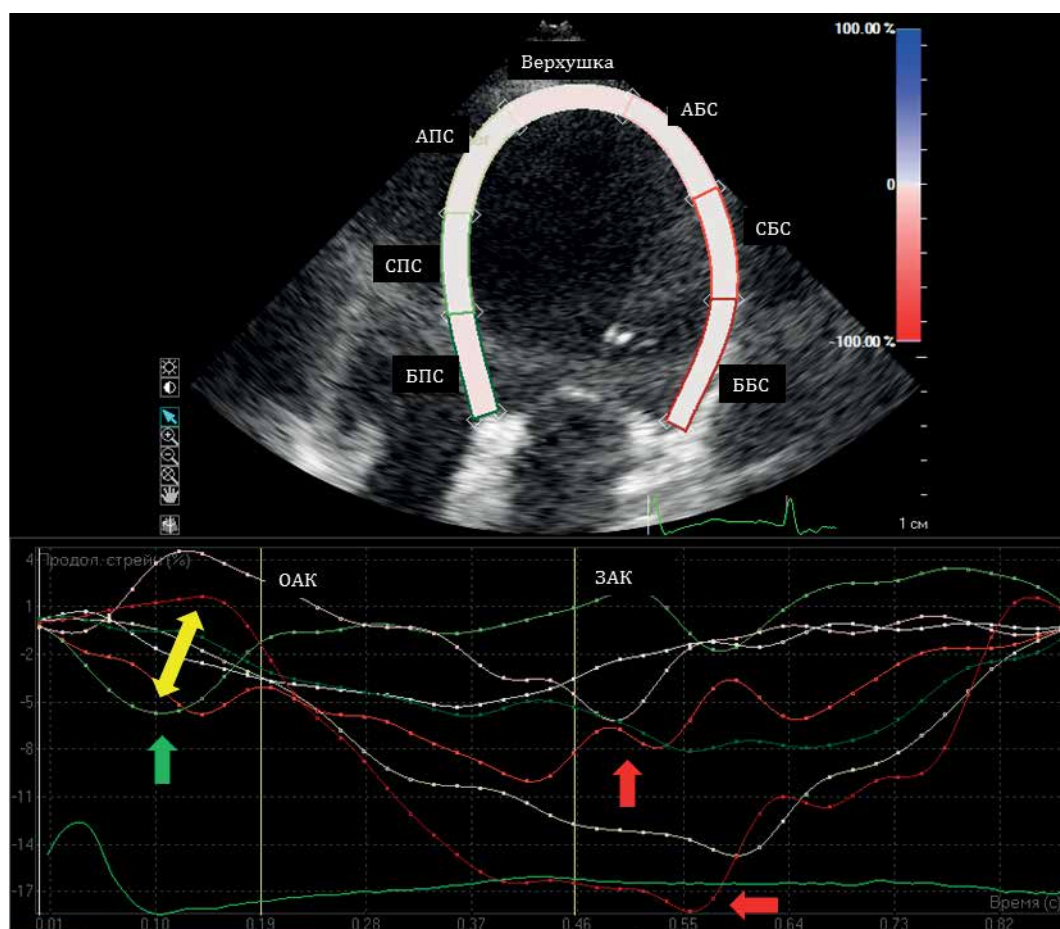


Рис. 1. Классический механический паттерн БЛНПГ (по данным STE): маркер 1 — сочетание раннего сокращения среднего сегмента МЖП и раннего растяжения базального сегмента боковой стенки ЛЖ (указано желтыми стрелками); маркер 2 — ранний систолический обрыв LS среднего сегмента МЖП (указано зеленой стрелкой); маркер 3 — продолжающаяся постсистолическая деформация базального, среднего сегмента боковой стенки ЛЖ в сочетании с их ранним растяжением (указано красными стрелками).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АБС — апикальный боковой сегмент, АПС — апикальный перегородочный сегмент, СБС — средний боковой сегмент, СПС — средний перегородочный сегмент, ББС — базальный боковой сегмент, БПС — базальный перегородочный сегмент, ЗАК — закрытие аортального клапана, ОАК — открытие аортального клапана.

ки конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ, конечного систолического объема (КСО) ЛЖ и ФВ ЛЖ использовали биплановый метод по Симпсону. О внутрижелудочковой диссинхронии свидетельствовало удлинение периода аортального предизгнания (left ventricle pre-ejection period, LV PEP) ≥ 140 мс (применение импульсно-волнового режима, контрольный объем позиционировался в выводном тракте ЛЖ); увеличение интервала между пиками скоростей базальных сегментов межжелудочковой перегородки (МЖП) и боковой стенки ЛЖ ≥ 60 мс (intraventricular delay by tissue Doppler imaging, IVD). О межжелудочковой диссинхронии свидетельствовало удлинение межжелудочковой механической задержки ≥ 40 мс (interventricular mechanical delay, IVMD).

Продольная деформация миокарда (longitudinal strain, LS) оценивалась исходно при помощи метода отслеживания пятна (Speckle Tracking Echocardiography, STE) в 6 сегментах четырехкамерной позиции сердца.

LS определялась с помощью тканевой доплерографии (tissue Doppler imaging, TDI) в 2 сегментах четырехкамерной позиции сердца. Для визуальной идентификации механического паттерна БЛНПГ были использованы следующие маркеры (по данным STE и TDI): сочетание раннего сокращения базального/среднего сегмента МЖП и раннего растяжения базального/среднего сегмента боковой стенки ЛЖ (маркер 1); ранний обрыв септальной продольной деформации базального/среднего сегмента МЖП в течение 70% фазы изгнания ЛЖ (маркер 2, септальный флеш (septal flash, SF)); продолжающаяся постсистолическая деформация базального/среднего сегмента боковой стенки ЛЖ в сочетании с его ранним растяжением (маркер 3) (рис. 1). При сочетании всех маркеров диагностировали КМП БЛНПГ, двух из трех — ГМП БЛНПГ [5]. Апикальное качание (apical rocking, ApR)

Таблица 1

Исходная клиничко-функциональная характеристика пациентов (n=60)

Признак	Группа I (n=31)	Группа II (n=29)	p
Возраст, лет	53,4±9,2	55,7±11,6	0,39
Пол, муж., %	87,1	100,0	0,11
Ишемическая кардиомиопатия, %	45,2	62,1	0,21
ИМ в анамнезе, %	22,6	55,2	0,016
ФК ХСН по NYHA, %			0,27
II	36,6	17,3	
III	56,7	79,3	
IV	6,7	3,4	
БЛНПГ, %	61,3	55,2	0,79
Постоянная форма ФП, %	38,7	41,4	0,83
РЧА АВС, %	25,8	34,5	0,58
СД, %	9,7	20,7	0,29
АГ, %	71,0	72,4	0,90
СРТ-Д, %	71,0	89,7	0,11
Навязывание искусственных комплексов, %	98,5±1,1	98,6±1,4	0,84
Оптимальное соотношение позиции электрода и ЗПА, %	81,8	66,7	0,66

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИМ — инфаркт миокарда, РЧА АВС — радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения, СД — сахарный диабет, СРТ-Д — комбинированная система для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибрилятора, ФП — фибрилляция предсердий, ФК ХСН по NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации New York Heart Association.

определялось в 4-камерной позиции из апикального доступа с помощью двухмерной ЭхоКГ при следующей последовательности: систолическое перемещение верхушки ЛЖ к МЖП, затем — к боковой стенке ЛЖ [10].

ЭКГ была проведена в 12 отведениях со скоростью 50 мм/с на аппарате Поли-Спектр 8/Е (полоса пропускания сигнала: 0,05–250 Гц; сетевой фильтр: 50/60 Гц; 1 мм/мВ; Нейрософт, Россия). Измерение проводилось с помощью специализированной компьютерной программы анализа электрокардиограммы с ручной коррекцией отметки начала и окончания комплекса QRS врачом (при необходимости). БЛНПГ была диагностирована по критериям ACC/AHA/HRS 2009г [3].

Все больные находились на оптимальной медикаментозной терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1]. Обследование пациентов проводили перед имплантацией ресинхронизирующего устройства и при контрольной явке в течение срока наблюдения 10,6±3,6 мес. При определении SR — уменьшение КСО ЛЖ ≥30% — учитывался срок его наибольшего снижения в течение полного срока наблюдения (32,0 [13,3; 55,8] мес.), в т.ч. — после контрольной явки. Пациенты с SR при

Таблица 2

Медикаментозная терапия пациентов между группами (n=60)

Показатель	Группа I (n=31)	Группа II (n=29)	p
БАБ, %	96,8	82,8	0,010
иАПФ, %	74,2	82,8	0,54
БРА, %	19,4	10,3	0,47
АМКР, %	90,3	86,2	0,70
Диуретики, %	80,6	89,7	0,47
Дезагреганты, %	61,3	58,6	0,83
Антикоагулянты, %	35,5	41,4	0,79
Статины, %	38,7	51,7	0,44
Дигоксин, %	45,2	37,9	0,61
ААС, %	19,4	25,9	0,75
Нитраты, %	29,0	27,6	0,90
БМК, %	6,5	10,3	0,67

Сокращения: ААС — антиаритмические средства, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, БМК — блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

СРТ составили первую группу (I гр., n=31), пациенты без SR — вторую группу (II гр., n=29). Клиничко-функциональная характеристика пациентов представлена в таблицах 1, 2.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistical Package for the Social Sciences — IBM SPSS Statistics 21. Для определения нормальности распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения качественных величин был использован точный критерий Фишера. При анализе количественных величин при их нормальном распределении использован t-критерий Стьюдента; результаты представлены в виде $M \pm SD$ (M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение). При анализе количественных величин при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна-Уитни, критерий Уилкоксона; результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом в виде 25 и 75 процентилей. Для выявления предикторов SR при СРТ использовали логистическую регрессию. При оценке диагностической значимости модели использовался ROC-анализ. Данные представлены в абсолютных цифрах или процентах. За порог статистической значимости различий переменных принимали $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования (протокол № 149 от 03.06.2019).

Таблица 3

Динамика Т6М, продолжительности QRS и эхокардиографических параметров (n=60)

Показатель		I группа (n=31)	II группа (n=29)	p
КДО ЛЖ, мл	исходно	237,7±54,0	238,0±36,7	0,98
	контроль	202,2±53,7*	239,2±49,4	0,007
КСО ЛЖ, мл	исходно	167,0±42,9	165,6±31,6	0,88
	контроль	122,0±41,3*	160,8±43,2	0,002
ФВ ЛЖ, %	исходно	30,8±3,8	30,7±4,2	0,86
	контроль	40,3±7,5*	33,4±5,9*	<0,001
КДД ЛЖ, мм	исходно	67,8±6,8	68,3±5,6	0,75
	контроль	62,9±6,0*	66,9±8,6	0,006
КСД ЛЖ, мм	исходно	59,7±5,6	58,0±5,4	0,30
	контроль	51,2±6,9*	56,1±7,1	0,026
Т6М, м	исходно	360,0±86,0	330,0±77,7	0,19
	контроль	419,8±82,3*	376,2±95,5*	0,066
QRS, мс	исходно	147,6±43,5	138,3±31,6	0,35
	контроль	162,7±29,6	158,5±33,9*	0,80

Примечание: * — значимая достоверность различий контроля от исходных данных (p<0,05).

Сокращения: КДД — конечный диастолический диаметр, КДО — конечный диастолический объем, КСД — конечный систолический диаметр, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, Т6М — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса.

Таблица 4

Исходная механическая диссинхрония в группах (n=60)

Показатель	I группа (n=31)	II группа (n=29)	p
LV PEP, мс	152,5±34,9	125,7±34,2	0,004
RV PEP, мс	95,4±25,2	96,9±24,4	0,82
IVMD, мс	60,0 [25,0; 89,0]	30,0 [15,0; 51,0]	0,002
IVD, мс	61,5 [33,5; 120,0]	40,0 [27,3; 95,3]	0,010
Критерий 1, %	75,0	34,8	0,008
Критерий 2 — SF, %	32,3	0,0	0,001
Критерий 3, %	54,2	21,7	0,036
ApR, %	19,4	0,0	0,024
Классический механический паттерн БЛНПГ, %	20,8	0,0	0,05
Гетерогенный механический паттерн БЛНПГ, %	66,7	21,8	0,003

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ApR — апикальное качение (apical rocking), IVMD — механическая межжелудочковая задержка (interventricular mechanical delay), IVD — межсегментарная задержка, оцененная с помощью тканевой доплерографии (intraventricular delay by tissue Doppler imaging), LV PEP — период аортального предизгнания (left ventricle pre-ejection period), RV PEP — период предизгнания из правого желудочка (right ventricle pre-ejection period), SF — септальный флеш (septal flash).

Результаты

Между группами исходно по основным клиническим и функциональным характеристикам статистически значимые различия не выявлены, за исключением наличия инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе (табл. 1). Была обнаружена тенденция к достоверным различиям по применению бета-адреноблокаторов — в группе I их прием был большим (табл. 2).

При сопоставимых исходных данных на контрольной явке вместе с КСО ЛЖ, который считался критерием разделения, в I группе была выявлена статистически значимо большая ФВ ЛЖ, а также меньшие КДО ЛЖ, конечный диастолический диаметр ЛЖ и конечный систолический диаметр ЛЖ. Стоит учесть, что только 41,9% пациентов I группы имели SR на контрольной явке, остальные пациенты про-

демонстрировали SR на более позднем сроке — 48,0 [29,0; 62,3] мес. Была обнаружена тенденция к достоверным различиям между группами по Т6М на контрольной явке — дистанция Т6М была большей в I группе. Во II группе произошло статистически значимое увеличение продолжительности комплекса QRS (табл. 3).

Исходно в группе I LV PEP, IVMD и IVD были статистически значимо большими в сравнении с группой II. Наличие всех 3 маркеров БЛНПГ, ApR, обоих механических паттернов БЛНПГ было также статистически значимо большим в группе I (табл. 4). При анализе STE только LS среднего сегмента нижне-перегородочной стенки ЛЖ был статистически значимо меньшим в группе с SR при СРТ (-4,3 [-2,0; -8,3]% в группе I и -2,9 [-1,5; -5,0]% в группе II, p=0,037).

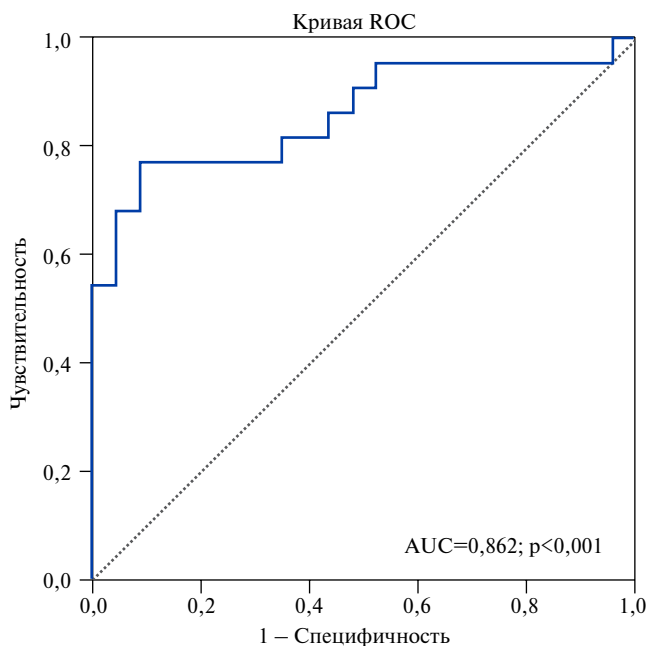


Рис. 2. Чувствительность и специфичность модели в определении SR при СРТ.

По данным логистической регрессии, в исходной совокупности переменных, статистически значимо отличавшихся в группах согласно унивариантному анализу (LV PEP, IVMD, IVD, 3 механических маркера БЛНПГ, ApR, 2 механических паттерна БЛНПГ, LS среднего сегмента МЖП, наличие ИМ в анамнезе), только сочетание ГМП БЛНПГ (отношение шансов (ОШ) 7,512; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,434-39,632; $p=0,025$), IVMD (ОШ 1,037; 95% ДИ 1,005-1,071; $p=0,017$) и LS среднего сегмента МЖП (ОШ 0,726; 95% ДИ 0,540-0,977; $p=0,035$) имело независимую связь с SR при СРТ. При проведении ROC-анализа чувствительность и специфичность этой модели в предсказании SR при СРТ составили 77,3% и 91,3%, соответственно. Площадь под кривой (AUC) была равной 0,862; $p<0,001$, что соответствует отличному качеству предсказательной модели (рис. 2).

Обсуждение

По данным Emerek K, et al., ответ на СРТ при визуализации паттернов БЛНПГ был различным: 75% в группе с КМП БЛНПГ и 34% в группе с ГМП БЛНПГ [7]. По нашим данным, при визуализации КМП БЛНПГ все пациенты имели SR при СРТ. При идентификации ГМП БЛНПГ 76,2% пациентов стали суперреспондерами, 19,0% — респондерами. При этом только ГМП БЛНПГ (по данным STE и TDI) в сочетании с IVMD и LS среднего сегмента МЖП был независимо связан с SR при СРТ. КМП БЛНПГ такой связи не показал.

В исследовании PREDICT-CRT в качестве признаков МД были использованы SF и ApR. Эти элек-

тромеханические аномалии независимо ассоциируются с более низкой смертностью от всех причин и в большей степени предсказывают ответ на СРТ, чем ширина комплекса QRS [11]. По данным нашего исследования, между группами не было выявлено различий по продолжительности комплекса QRS и БЛНПГ, диагностированной по электрокардиографическим критериям ACC/ANA/HRS 2009г. SF и ApR встречались только в группе с SR при СРТ. Следует указать, что SF является вторым компонентом механического паттерна БЛНПГ.

По мнению ряда авторов, SF является одним из лучших предикторов ответа на СРТ [11, 12]. Предположительно, возникновение SF приводит к смещению верхушки сердца в направлении ПЖ, а продолжающееся систолическое сокращение свободной стенки ЛЖ — в обратную сторону. В результате формируется другая механическая аномалия — ApR [13]. Возможно, для формирования ApR третий компонент механического паттерна БЛНПГ может быть как систолическим, так и постсистолическим, что, вероятно, объясняет независимую связь ГМП БЛНПГ с SR при СРТ.

LS, как и ФВ ЛЖ, отражает функциональный компонент деятельности сердца [14]. По данным нашего исследования, LS среднего сегмента МЖП был меньшим в I группе, что может указывать на его лучшую сократительную функцию и возможный вклад в формирование ApR.

По данным Rohit MK, et al., отсутствие ИМ в анамнезе ассоциировано с развитием SR при СРТ [15]. Постинфарктный кардиосклероз приводит как к увеличению времени распространения ЭИ по ЛЖ, так и к образованию гетерогенной региональной последовательности активации сегментов ЛЖ [16]. Вероятно, наличие соединительнотканного рубца не позволяет в полной мере развиваться эффекту СРТ. Согласно нашим данным, исходно частота перенесенного ИМ была статистически значимо большей в группе пациентов без SR при СРТ. Однако при проведении мультивариантного анализа отсутствовала независимая связь перенесенного ИМ и SR при СРТ.

Поскольку МЖП является частью обоих желудочков, наличие механических аномалий отражается на значениях количественной оценки внутри- и межжелудочковой МД [5]. По нашим данным, все три изучаемых признака, указывающих на МД, были больше в группе с SR при СРТ.

Вероятно, противоречия в определении БЛНПГ по данным ЭКГ могут приводить к ошибкам диагностики. Комплексный подход верификации БЛНПГ — использование как ЭхоКГ, так и ЭКГ — может привести к улучшению отбора больных ХСН для проведения СРТ. Таким образом, полученные данные имеют значение для практики.

Следует отметить, что крупных работ по сравнению механических маркеров и электрокардиогра-

фических признаков БЛНПГ для предсказания су-перответа на СРТ в настоящее время нет. Поэтому требуются дальнейшие исследования в этой области.

Ограничения исследования. Набор материала для исследования проводился за период: январь 2005г — октябрь 2018г. В это время критерии отбора больных с ХСН на СРТ изменялись в соответствии с действующими рекомендациями. Используемые в современных клинических рекомендациях критерии (ширина комплекса QRS >150 мс и наличие БЛНПГ) отсутствовали у ряда пациентов в связи с тем, что продолжительность комплекса QRS >120 мс фигури-

ровала в качестве критерия отбора пациентов на СРТ до 2013г.

Заключение

SR при СРТ ассоциирован с более высокой частотой определения обоих паттернов БЛНПГ по данным ЭхоКГ. БЛНПГ, определенная при помощи ЭКГ, не продемонстрировала связи с SR при СРТ.

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

Литература/References

1. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations SSHF-RSC-RSMST. Heart failure: congestive (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.). Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
2. Kuznetsov VA, Malishevskii LM, Todossyichuk VV, et al. Association of left bundle branch block definitions with response to cardiac resynchronisation therapy in patients with congestive heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(7):78-85. (In Russ.) Кузнецов В. А., Малишевский Л. М., Тодосийчук В. В. и др. Оценка взаимосвязи различных критериев блокады левой ножки пучка Гиса с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2020;60(7):78-85. doi:10.18087/cardio.2020.7.n785
3. Jastrzębski M, Kukla P, Kisiel R, et al. Comparison of four LBBB definitions for predicting mortality in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(5):e12563. doi:10.1111/anec.12563.
4. Ponikowski P, Voors AA, Stefan DA, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
5. Risum N. Assessment of mechanical dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Dan Med J*. 2014;61(12):B4981.
6. Halamek J, Leinveber P, Viscor I, et al. The relationship between ECG predictors of cardiac resynchronization therapy benefit. *PLoS one*. 2019;14(5):e0217097. doi:10.1371/journal.pone.0217097.
7. Emerek K, Friedman DJ, Sorensen PL, et al. The Association of a classical left bundle Branch Block Contraction Pattern by vendor-independent strain echocardiography and outcome after cardiac resynchronization therapy. *Cardiovascular ultrasound*. 2019;17(1):10. doi:10.1186/s12947-019-0160-4.
8. Doltra A, Bijnens B, Tolosana JM, et al. Mechanical abnormalities detected with conventional echocardiography are associated with response and midterm survival in CRT. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(10):969-79. doi:10.1016/j.jcmg.2014.03.022.
9. Shiller N, Osipov MA. *Clinical Echocardiography*. М.: "MEDpress-inform", 2018. 344s. (In Russ.) Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. М.: "МЕДпресс-информ", 2018. 344с. ISBN 978-5-00030-525-6.
10. Ghani A, Delnoy PPH, Smit JJJ, et al. Association of apical rocking with super-response to cardiac resynchronisation therapy. *Netherlands Heart Journal*. 2016;24(1):39-46. doi:10.1007/s12471-015-0768-4.
11. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, et al. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;17(3):262-9. doi:10.1093/ehjci/jev288.
12. Maruo T, Seo Y, Yamada S, et al. The Speckle Tracking Imaging for the Assessment of Cardiac Resynchronization Therapy (START) study. *Circ J*. 2015;79(3):613-22. doi:10.1253/circj.CJ-14-0842.
13. Ghani A, Delnoy PPH, Ottervanger JP, et al. Association of apical rocking with long-term major adverse cardiac events in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;17(2):146-53. doi:10.1093/ehjci/jev236.
14. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-11. doi:10.1093/ehjci/jeu184.
15. Rohit MK, Krishnappa D. Incidence and predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy. *Indian Heart J*. 2019;71(4):334-7. doi:10.1016/j.ihj.2019.09.007.
16. Chiang KF, Cheng CM, Tsai S, et al. Relationship of myocardial substrate characteristics as assessed by myocardial perfusion imaging and cardiac reverse remodeling levels after cardiac resynchronization therapy. *Ann Nucl Med*. 2016;30:484-93. doi:10.1007/s12149-016-1083-x.



Динамика клеточной перфузии миокарда левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

Аманатова В. А.¹, Сафиуллина А. А.¹, Ускач Т. М.^{1,2}, Аншелес А. А.¹, Терещенко С. Н.^{1,2}, Сергиенко В. Б.¹

Цель. Оценить влияние модуляции сердечной сократимости (МСС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП) на динамику клеточной перфузии миокарда левого желудочка (ЛЖ) с помощью перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ).

Материал и методы. У 60 пациентов с ХСН и ФП до имплантации устройства МСС и через 6 мес. наблюдения проводилась перфузионная ОЭКТ с ^{99m}Tc-МИБИ (99m-технеций-метокси-изобутил-изонитрил). Все пациенты получали длительную оптимальную медикаментозную терапию ХСН.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом положительном влиянии применения МСС у пациентов с ХСН и ФП на фракцию выброса ЛЖ — увеличение с 22 [18;30] до 25,5 [19;38] ($p=0,002$), объемы ЛЖ — уменьшение конечного систолического объема ЛЖ с 187 [114;238] до 154 [100;201] ($p=0,001$), конечного диастолического объема с 229 [174;290] до 209 [159;259] ($p=0,007$), а также параметры перфузии миокарда, по данным ОЭКТ миокарда. Отмечается положительная динамика перфузии миокарда, более выраженная при ХСН неишемического генеза: отмечается уменьшение глубинных дефектов перфузии — SRS через 6 мес. 6 [5;9] по сравнению с исходным 8 [6;11] ($p=0,01$). Площадь нарушения перфузии Extent значимо уменьшается с 12 [9;17] до 9 [6;16] ($p=0,04$). Показатель, отражающий суммарное нарушение перфузии миокарда ЛЖ значимо уменьшается: total perfusion deficit исходно 10 [8;14] и через 6 мес. 7 [6;14] ($p=0,02$), по сравнению с ХСН ишемической этиологии.

Заключение. Перфузионная ОЭКТ позволяет оценить динамику клеточной перфузии миокарда на фоне применения МСС-терапии у пациентов с ХСН различного генеза и ФП. МСС-терапия приводит к улучшению сократимости и перфузии миокарда у пациентов с ХСН и ФП.

Ключевые слова: перфузионная однофотонно-эмиссионная компьютерная томография, хроническая сердечная недостаточность, модуляция сердечной сократимости.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский Центр Кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ДПО Российская Медицинская Академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Аманатова В. А.* — лаборант-исследователь отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-0678-9538, Сафиуллина А. А. — к.м.н., н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3483-4698, Ускач Т. М. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-4318-0315, Аншелес А. А. — с.н.с., д.м.н. отдела радионуклидов диагностики и позитронно-эмиссионной томографии НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-2675-3276, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Сергиенко В. Б. — профессор, д.м.н., руководитель отдела радионуклидов диагностики и позитронно-эмиссионной томографии НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID 0000-0002-0487-6902.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Amanatova.v@yandex.ru

ЛЖ — левый желудочек, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, МСС — модуляция сердечной сократимости, ^{99m}Tc-МИБИ — 99m-технеций-метокси-изобутил-изонитрил, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная томография, РФП — радиофармпрепарат, С-ОЭКТ — синхронизированная однофотонная эмиссионная томография, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, SRS — summed rest score, TPD — total perfusion deficit.

Рукопись получена 13.12.2020

Рецензия получена 17.02.2021

Принята к публикации 28.02.2021



Для цитирования: Аманатова В. А., Сафиуллина А. А., Ускач Т. М., Аншелес А. А., Терещенко С. Н., Сергиенко В. Б. Динамика клеточной перфузии миокарда левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4238. doi:10.15829/1560-4071-2021-4238

Left ventricular myocardial cellular perfusion against the background of cardiac contractility modulation in patients with heart failure and atrial fibrillation

Amanatova V. A.¹, Safiullina A. A.¹, Uskach T. M.^{1,2}, Ansheles A. A.¹, Tereshchenko S. N.^{1,2}, Sergienko V. B.¹

Aim. To assess the effect of cardiac contractility modulation (CCM) in patients with heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF) on left ventricular (LV) myocardial cellular perfusion using perfusion single photon emission computed tomography (SPECT).

Material and methods. ^{99m}Tc-MIBI SPECT gated myocardial perfusion imaging was performed in 60 patients with HF and AF before implantation of CCM device and after 6-months follow-up. All patients received long-term optimal medication therapy for HF.

Results. The results obtained indicate a significant positive effect of CCM use in patients with HF and AF on LV ejection fraction (increase from 22 [18;30] to 25,5 [19;38] ($p=0,002$)), LV volume (decrease in LV end-systolic volume from 187 [114;238] to 154 [100;201] ($p=0,001$), end-diastolic volume from 229 [174;290]

to 209 [159;259] ($p=0,007$)), as well as myocardial perfusion values. There is a favorable myocardial perfusion dynamics, which was more pronounced in non-ischemic HF: increase in SRS from 6 [5;9] to 8,0 [6;11] after 6 months ($p=0,01$). The extent of impaired perfusion significantly decreases from 12 [9;17] to 9 [6;16] ($p=0,04$). An indicator reflecting the total impairment of LV myocardial perfusion significantly decreases: total perfusion deficit decreased from 10 [8;14] to 7 [6;14] after 6 months ($p=0,02$), compared with ischemia-related HF.

Conclusion. Perfusion SPECT makes it possible to assess the myocardial cellular perfusion during CCM therapy in patients with HF of various origin and AF. CCM therapy improves myocardial contractility and perfusion in patients with HF and AF.

Keywords: perfusion single photon emission computed tomography, heart failure, cardiac contractility modulation.

*Corresponding author:
Amanatova.v@yandex.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 13.12.2020 **Revision Received:** 17.02.2021 **Accepted:** 28.02.2021

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Amanatova V.A.* ORCID: 0000-0002-0678-9538, Safiullina A.A. ORCID: 0000-0003-3483-4698, Uskach T.M. ORCID: 0000-0003-4318-0315, Ansheles A.A. ORCID: 0000-0002-2675-3276, Tereshchenko S.N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Sergienko V.B. ORCID 0000-0002-0487-6902.

For citation: Amanatova V.A., Safiullina A.A., Uskach T.M., Ansheles A.A., Tereshchenko S.N., Sergienko V.B. Left ventricular myocardial cellular perfusion against the background of cardiac contractility modulation in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4238. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4238

В развитых странах ~1-2% взрослого населения имеют хроническую сердечную недостаточность (ХСН), риск ее развития нарастает по мере старения населения; среди пациентов старше 70 лет он увеличивается на 10% [1]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране, доля ХСН в общей популяции составила 7%, в т.ч. клинически выраженной — 4,5% [2]. Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением ритма в клинической практике. В мире >33 млн пациентов страдают ФП, с каждым годом данная аритмия развивается более чем у 5 млн человек [3].

ХСН и ФП часто сочетаются друг с другом, оказывая отрицательное действие на прогноз пациента [4-7].

В настоящее время среди возможностей лечения пациентов с ХСН возрастает интерес к новому методу — модуляции сердечной сократимости (МСС), показанному в первую очередь пациентам с ХСН и размером комплекса QRS <130 мс [8-12]. Кардиомодулирующая терапия (МСС-терапия) — метод лечения, механизм которого опосредуется через электрофизиологические свойства клетки путем нанесения двухфазного импульса высокого напряжения в межжелудочковую перегородку в абсолютный рефрактерный период деполяризации кардиомиоцита. МСС-терапия проводится с помощью имплантируемых устройств Optimizer (фирма Impulse Dynamics, Германия) [12].

С появлением новой генерации приборов (Optimizer Smart®), которая не требует имплантации предсердного электрода, появилась возможность применения МСС при ФП [13]. Представляется важным и актуальным изучение влияния данного метода на изменения в миокарде левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХСН и ФП.

Для комплексной оценки состояния миокарда перспективным методом является однофотонная эмиссионная томография миокарда (ОЭКТ) [14]. Преимуществом радиоизотопных методов диагностики является то, что они могут быть применимы у пациентов с различными имплантированными устройствами, а также с нарушенной функцией почек. Перфузионные радиофармпрепараты (РФП) на основе ^{99m}Tc (МИБИ (99m-технеций-метокси-изобутил-изонитрил) и тетрофосмин) проникают через сарколеммную и мито-

хондриальную мембраны кардиомиоцитов путем пассивной диффузии по трансмембранному электрохимическому градиенту и задерживаются в митохондриях. При этом возможно выполнение синхронизированной с электрокардиограммой (ЭКГ) ОЭКТ с расчетом всех необходимых параметров систолической и диастолической функции миокарда [15, 16].

Говоря о ХСН ишемической этиологии, важно выделить такое понятие, как гибернирующий миокард, представляющий собой жизнеспособные зоны с хронически сниженной перфузией, сниженной или отсутствующей сократимостью, но сохранным метаболизмом и потенциальным восстановлением функции при адекватной терапии. По данным перфузионной ОЭКТ миокарда можно оценивать наличие и площадь гибернирующего миокарда, сопоставляя карты перфузии и сократимости [17]. Можно предположить, что МСС будет оказывать положительное влияние на участки такого миокарда, тем самым улучшая как перфузию, так и сократимость миокарда.

Учитывая изложенное, целью исследования являлась оценка влияния МСС-терапии у пациентов с ХСН и ФП на динамику клеточной перфузии миокарда ЛЖ с помощью перфузионной ОЭКТ.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов. Критериями включения являлись ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (не <20%), II-III функциональный класс (ФК) по NYHA в течение как минимум 3 мес., ФП (как пароксизмальная, так и постоянная формы), оптимальная медикаментозная терапия на протяжении не <3 мес., стабильное состояние >1 мес., отсутствие блокады левой ножки пучка Гиса. Критериями исключения являлись отказ пациента от участия в исследовании; пациенты в активном листе трансплантации сердца, либо после трансплантации сердца, ХСН IV ФК по NYHA; острые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли отрицательно сказаться на безопасности и/или эффективности лечения; обратимые причины ХСН; недавнее крупное хирургическое вмешательство или травма; недавние сердечные события, включая инфаркт мио-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы	59 [56,0;66,0]
Мужчины/женщины, %	51 (85%)/9 (15%)
Причина ХСН	
ИБС: ПИКС	31 (51,6%)
ДКМП	29 (48,4%)
ФК ХСН (NYHA)	II ФК — 24 (40%)/III ФК — 36 (60%)
ФВ ЛЖ, %	35,0 [28,0;34,5]
Длительность ХСН, мес.	24 [18,0;48,0]
Длительность ФП, мес.	24 [12,0;48,0]
Пароксизмальная форма ФП	30 (50%)
Постоянная форма ФП	30 (50%)
Сахарный диабет 2 типа, %	11 (27,5%)
ИМТ, кг/м ²	30 [27,0;34,5]

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

карда, чрескожное коронарное вмешательство, либо операция на сердце в течение предыдущих 3 мес.; декомпенсация ХСН; острый миокардит; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; стенокардия IV ФК; механический протез трикуспидального клапана; затруднение сосудистого доступа; медицинские состояния, ограничивающие ожидаемую продолжительность жизни до 1 года. Срок наблюдения за пациентами составил 6 мес.

Исследование проводилось в рамках клинической апробации “Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне различных форм фибрилляции предсердий” Министерства Здравоохранения Российской Федерации номер 2018-9-18. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение исследования — однофотонной перфузионной скintiграфии миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ в покое в динамике. Ограничением исследования были противопоказания к проведению радионуклидных методов (беременность, период лактации, острая лихорадка, острые психические расстройства).

Перфузионная ОЭКТ проводилась на гибридном аппарате Phillips BrightView XCT, который представляет собой комбинированную систему, оснащенную гамма-камерой и рентгеновским компьютерным томографом. Использовался РФП ^{99m}Tc-МИБИ активностью 10 мКи, исследование проводилось через 30-45 мин после в/в инъекции. Реконструкция и обработка проекций выполнялась в программном пакете Cedar-Sinai AutoSPECT и QPS/QGS, с итеративным алгоритмом Astonish, с КТ-коррекцией поглощения излучения. Распределение РФП в миокарде в покое

Таблица 2

Динамика стандартных показателей сократимости по данным ОЭКТ миокарда в покое

Показатель	Исходно	6 мес.	p
Параметры сократимости			
ФВ ЛЖ	22 [18;30]	25,5[19;38]	0,002
КДО ЛЖ	229 [174;290]	209 [159;259]	0,007
КСО ЛЖ	187 [114;238]	154 [100;201]	0,001
МО	3,5 [3,02;4,2]	3,9 [2,9;4,9]	0,5

Сокращения: КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, МО — минутный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

анализировалась в виде томосцинтиграмм и полярных карт. Оценка дефектов перфузии выполнялась с использованием стандартного 17-сегментного картирования, с оценкой параметров SRS (Summed Rest Score), Extent и total perfusion deficit (TPD). SRS отражает сумму значений относительных нарушений перфузии, от 0 (норма) до 4 (трансмуральный дефект перфузии) в соответствии с базой нормы, в каждом из 17 стандартных сегментов. Показатель Extent отражает площадь (в %) значимых нарушений перфузии, а TPD является интегральным параметром, учитывающим как площадь, так и глубину повреждений. Эти параметры являются суммарными, не учитывающими локализацию повреждений. Их высокое значение может соответствовать как очагово-рубцовому повреждению, так и множественным диффузным дефектам, вызванными другими причинами [14]. Кроме того, интенсивность накопления РФП в каждом пикселе получает свой оттенок и значение в процентах от максимума, реализуя таким образом визуальную оценку распределения перфузии. Это позволяет оценить относительную перфузию по каждому сегменту, соответственно бассейнам кровоснабжения коронарных артерий и по стенкам ЛЖ. Апикальные дефекты (апикальное утончение) перфузии рассматривались в каждом случае индивидуально, т.к. они в основном являются вариантом нормы [15]. При проведении ОЭКТ с ЭКГ-синхронизацией (С-ОЭКТ) сбор данных осуществлялся в 8 кадров в рамках интервала R-R, анализировались стандартные параметры сократительной функции ЛЖ: ФВ, конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО) ЛЖ [16].

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использовались следующие методы статистического анализа: двусторонний F-критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с применением рангового критерия Спирмена. Выборочные параметры,

Таблица 3

Динамика показателей сократимости ЛЖ в зависимости от этиологии ХСН по данным С-ОЭКТ миокарда

Показатели	Ишемическая ХСН (n=31)		p	Неишемическая ХСН (n=29)		p
	Исходно	6 мес.		Исходно	6 мес.	
ФВ ЛЖ	21 [17,5;26,0]	25 [18;25]	0,01	23 [18;30]	37,5 [20;41]	0,009
КДО ЛЖ	255 [221;290]	221 [209;262]	0,09	226 [165;290]	162 [135;250]	0,03
КСО ЛЖ	192 [171;226]	166 [155;220]	0,08	170 [107;240]	102 [86;164]	0,005
МО	3,4 [2,9;3,8]	3,7 [3,0;4,5]	0,2	3,8 [3,1;4,3]	4,2 [2,7;4,9]	0,5

Сокращения: КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, МО — минутный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

приводимые в таблице, представлены в виде $M (sd)$ и $Me [Lq;Uq]$, где M — среднее, sd — стандартное отклонение, Me — медиана, $Lq;Uq$ — межквартильный размах. За минимальный уровень значимости принято $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Из 60 пациентов, включенных в исследование, 85% составили мужчины и 15% — женщины, возраст пациентов — 59 [56;66] лет. 40% всех пациентов имели II ФК ХСН, 60% — III ФК. В исследование были включены пациенты с пароксизмальной и постоянной ФП (по 30 пациентов, соответственно). Медиана ФВ ЛЖ при включении в исследование по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) составила 35 [28,0;34,5]%. Повторно ОЭКТ миокарда проводилась пациентам по прошествии 6 мес. после имплантации МСС.

Динамика стандартных показателей сократимости и перфузии по данным ОЭКТ миокарда представлена в таблице 2.

Стоит отметить, что такой показатель глобальной сократимости миокарда ЛЖ, как ФВ, при ЭхоКГ рассчитывается по специальной формуле после измерения линейных параметров ЛЖ (конечный диастолический и систолический размеры), причем корректность данного параметра зависит от того, насколько точно удастся определить указанные объемы [17]. При ОЭКТ же исходно получают объемные параметры ЛЖ (КДО и КСО), а ФВ ЛЖ вычисляется полностью автоматически. Кроме того, при вычислении КДО и КСО используется усредненный сердечный цикл, который представляет собой суммацию всех сокращений сердца (за исключением экстрасистол и других сокращений, выходящих за рамки нормальной вариабельности ритма), зарегистрированных за время исследования (10 мин) с использованием ЭКГ-синхронизации [18–21]. Из-за разных способов расчета ФВ ЛЖ при этих двух методах исследования его значения могут отличаться, причем по данным ОЭКТ ФВ ЛЖ обычно оказывается в среднем на 7–10% ниже, чем при ЭхоКГ.

Через 6 мес. у всех пациентов ($n=60$) с ХСН и ФП отмечался значимый прирост ФВ ЛЖ по данным

ОЭКТ с 22 [18;30] до 25,5 [19;38] ($p=0,002$). Отмечается статистически значимое уменьшение как КСО ЛЖ с 187 [114;238] до 154 [100;201] ($p=0,001$), так и КДО с 229 [174;290] до 209 [159;259] ($p=0,007$). Получено снижение показателей нарушения перфузии, таких как SRS, Extent, TPD.

Согласно общепринятой методике, электроды для МСС имплантируются в межжелудочковую перегородку в правом желудочке. Стимулы МСС напрямую действуют на миокард площадью 4×7 см за счет распространения по периферической части проводящей системы. Мгновенно реализуется влияние на активность ключевых регуляторных белков (фосфоламбана) [22]. Этот быстрый ответ позволяет восстановить функцию клеток и увеличить силу сокращений. Далее локальные изменения приводят к уменьшению степени стресса в отдаленных участках миокарда и с течением времени к нормализации экспрессии генов в этих отдаленных участках. Улучшается электрическое соединение между клетками и увеличивается прямой эффект от стимулов. Спустя месяцы можно наблюдать значительное уменьшение стресса, которое нарушает каскад ремоделирования, что способствует обратному ремоделированию. Исследования, в которых проводилась биопсия, подтверждают развитие эффекта уже через 3 мес. [23].

Перфузионная С-ОЭКТ позволяет помимо перфузии миокарда оценивать и его сократительную способность. В данном исследовании возможно определить этиологию ХСН, т.к. показатели перфузии при ишемическом и неишемическом генезе имеют точные количественные параметры. Для оценки показателей перфузии и сократимости в зависимости от этиологии ХСН пациенты были разделены на 2 группы: ишемическая ($n=31$) и неишемическая ($n=29$) этиология ХСН.

Стандартные параметры сократимости по данным ОЭКТ представлены в таблице 3. В группе пациентов с ишемической этиологией ХСН отмечается статистически значимый прирост ФВ ЛЖ с 21 [17,5;26,0] до 25 [18;25] ($p=0,01$). Отмечается уменьшение объемов ЛЖ, однако не достигающее статистической значимости на данный момент. Также регистрирует-

Таблица 4

Параметры перфузии миокарда ЛЖ в зависимости от этиологии ХСН по данным С-ОЭКТ миокарда

Показатели	Ишемическая (n=31)		p	Неишемическая (n=29)		p
	Исходно	6 мес.		Исходно	6 мес.	
SRS	24 [17;34]	23,5 [17;30,5]	0,2	8,0 [6;11]	6 [5;9]	0,01
Extent	44 [29,5;52]	42 [31;51]	0,9	12 [9;17]	9 [6;16]	0,04
TPD	36,5 [23;52]	39 [23;46]	0,8	10 [8;14]	7 [6;14]	0,02

Сокращения: SRS — summed rest score, TPD — total perfusion deficit.

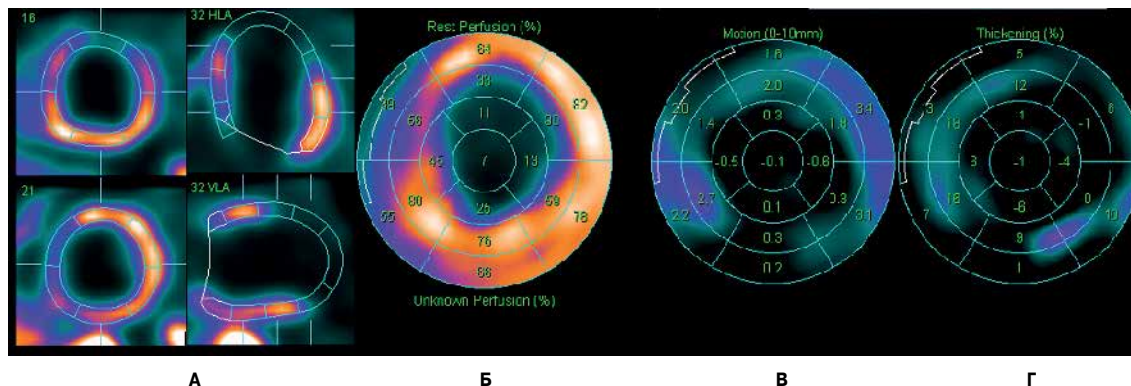


Рис. 1. Исходные данные перфузионной С-ОЭКТ миокарда пациента с ХСН ишемической этиологии. **А.** Перфузионные томосцинтиграммы. **Б.** Полярная карта перфузии ЛЖ. Неравномерное распределение РП. Визуализируется крупноочаговый дефект перфузии (трансмуральный постинфарктный кардиосклероз) верхушки, верхушечных и средних сегментов передней, переднебоковой стенок с распространением на верхушечные и частично средние сегменты переднеперегородочной стенки и верхушечные сегменты нижней стенки ЛЖ общей площадью порядка 40% от площади ЛЖ. **В.** Полярная карта систолического движения стенок ЛЖ. Дилатация ЛЖ, диффузный гипо(а)кинез, дискинез верхушки, верхушечных сегментов боковой, переднеперегородочной стенок ЛЖ (признаки фиброзно-мышечной аневризмы КДО 411 мл, КСО 378 мл, ударный объем 33 мл, ФВ ЛЖ 8% (N>50%) при ЧСС 84 уд./мин, минутный объем =2,7 л/мин. **Г.** Полярная карта систолического утолщения стенок ЛЖ. Систолическое утолщение всех стенок ЛЖ резко снижено.

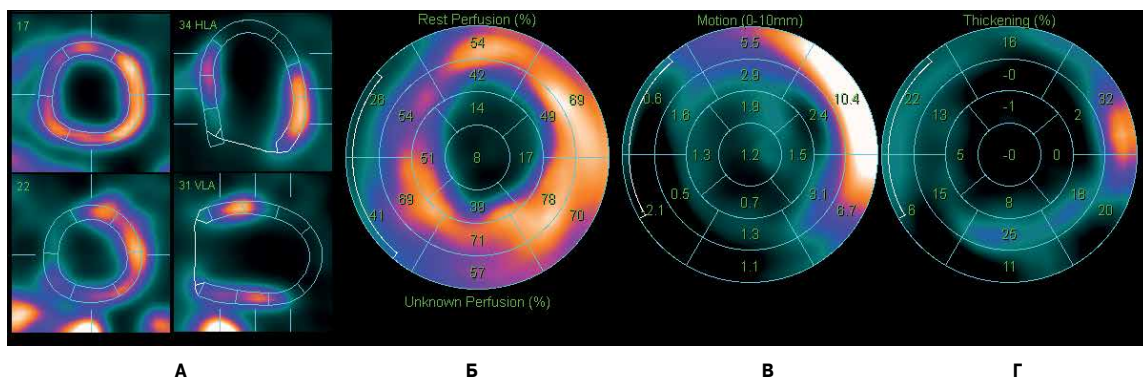


Рис. 2. Данные перфузионной С-ОЭКТ миокарда пациента с ХСН ишемической этиологии после имплантации МСС.

А. Перфузионные томосцинтиграммы. **Б.** Полярная карта перфузии ЛЖ-без отрицательной динамики. Сохраняется дефект перфузии передне-верхушечно-боковой локализации, с образованием аневризмы, площадью 35%. **В.** Полярная карта систолического движения стенок ЛЖ. Дилатация ЛЖ, диффузный гипо(а)кинез, дискинез верхушки, верхушечных сегментов боковой, переднеперегородочной стенок ЛЖ (признаки фиброзно-мышечной аневризмы) КДО 361 мл, КСО 299 мл, ФВ ЛЖ 17% (N>50%) **Г.** Полярная карта систолического утолщения стенок ЛЖ. Систолическое утолщение умеренно восстановлено в нижнебоковых и переднебоковых сегментах ЛЖ.

ся незначимый прирост минутного объема. В группе пациентов с неишемической этиологией ХСН значительно увеличивается ФВ ЛЖ с 23 [18;30] до 37,5 [20;41] ($p=0,009$). Уменьшаются объемы ЛЖ: КДО с 226 [165;290] до 162 [135;250] ($p=0,03$), КСО с 170 [107;240] до 102 [86;164] ($p=0,005$). Минутный объем увеличивается, но статистически не значимо.

В таблице 4 представлены стандартные параметры перфузии миокарда в группах пациентов с различным генезом ХСН.

SRS — суммарный показатель глубинных нарушений перфузии во всех сегментах перфузионной карты при исследовании в покое. Данный показатель позволяет провести четкую границу между пациен-

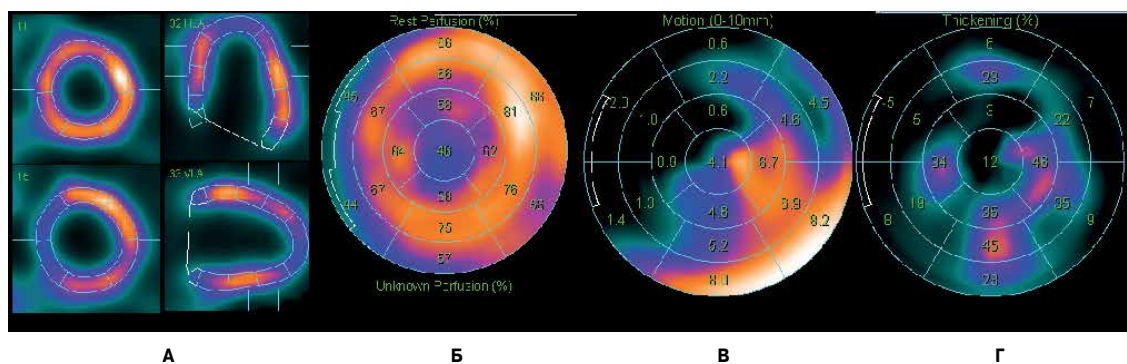


Рис. 3. Исходные данные перфузионной С-ОЭКТ миокарда пациента с ХСН неишемического генеза.

А. Перфузионные томосцинтиграммы. **Б.** Полярная карта перфузии ЛЖ. Отмечается диффузно-неравномерное распределение РФП, без достоверных очаговых дефектов, с признаками мелкоочаговых нарушений перфузии в перегородочных и нижнебоковых сегментах ЛЖ. **В.** Полярная карта систолического движения стенок ЛЖ. Дилатация ЛЖ, диффузный гипо(а)кинез всех стенок ЛЖ, кроме нижнебоковой, вплоть до дискаinezа передних и перегородочных сегментов ЛЖ. КДО 139 мл, КСО 97 мл, ударный объем 42 мл, ФВ ЛЖ 30% ($N > 50\%$) при ЧСС 117 уд./мин, минутный объем $\approx 4,7$ л/мин. **Г.** Полярная карта систолического утолщения стенок ЛЖ. Систолическое утолщение всех стенок ЛЖ резко снижено.

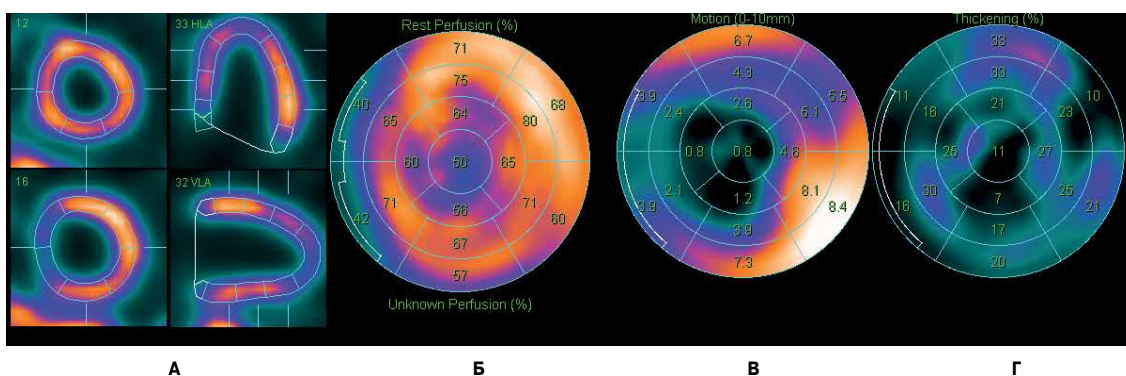


Рис. 4. Данные перфузионной С-ОЭКТ миокарда пациента с ХСН неишемического генеза после имплантации МСС.

А. Перфузионные томосцинтиграммы. **Б.** Полярная карта перфузии ЛЖ. Перфузионная картина — без отрицательной динамики. **В.** Полярная карта систолического движения стенок ЛЖ. Уменьшение полости ЛЖ, восстановление систолического движения практически до нормокинеза по всем стенкам ЛЖ, кроме перегородочной. КДО 125 мл, КСО 79 мл, ударный объем 46 мл, ФВ 37% ($N > 50\%$) при ЧСС 86 уд./мин, минутный объем $\approx 3,9$ л/мин. **Г.** Полярная карта систолического утолщения стенок ЛЖ. Сохраняется снижение систолического утолщения стенок ЛЖ.

тами с сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологий. Так, для пациентов, имеющих значимое очагово-рубцовое поражение миокарда, характерны значения SRS 15 и более баллов. В то же время у пациентов с неишемической этиологией ХСН значения SRS, как правило, варьируются в диапазоне от 0 до 15 баллов.

В группе пациентов с ХСН ишемической этиологии значимой динамики перфузии на фоне МСС-терапии не выявлено, что связано с наличием необратимых дефектов перфузии (постинфарктного кардиосклероза), а также отчасти в связи с хроническим нарушением кровоснабжения миокарда (например, вследствие хронических тотальных окклюзий коронарных артерий). На рисунках 1 и 2 представлен пример ОЭКТ миокарда пациента с ишемической этиологией ХСН.

В анамнезе у пациента инфаркт миокарда, вследствие которого развился крупный дефект перфузии

передне-верхушечно-боковой локализации. Значение параметра SRS составляет 36 баллов, Extent — 51%, TPD — 46%. Исходно отмечается резко сниженное систолическое утолщение стенок миокарда, сниженная ФВ ЛЖ, значимая дилатация полостей сердца.

При повторной ОЭКТ через 6 мес. после имплантации МСС отмечается увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение объемов ЛЖ. Параметры нарушения перфузии также отображают положительную динамику, SRS снижается до 32 баллов, Extent — 49%, TPD — 44%. Однако в целом в группе пациентов с ХСН ишемической этиологии существенного улучшения перфузии не происходит в связи с наличием стойкого дефекта перфузии после перенесенного инфаркта миокарда.

В группе пациентов с ХСН неишемической этиологии отмечается значимое уменьшение глубинных дефектов перфузии — SRS через 6 мес. 6 [5;9] по сравнению с исходным 8 [6;11] ($p = 0,01$). Площадь нарушения перфузии Extent значимо уменьшается с 12

[9;17] до 9 [6;16] ($p=0,04$). Показатель, отражающий суммарное нарушение перфузии миокарда ЛЖ значительно уменьшается: TPD исходно 10 [8;14] и через 6 мес. 7 [6;14] ($p=0,02$).

Для неишемической ХСН характерно наличие дилатации полостей сердца и, как следствие, относительная коронарная недостаточность при неизменных или малоизмененных коронарных артериях. При патологоанатомическом исследовании у таких пациентов обнаруживается патология микроциркуляторного русла, в частности, дезорганизация и атрофия базальных мембран питающих сосудов и гофрированная эндотелиальная выстилка с признаками пиноцитозной активности. Кроме того, отмечается высокая частота выявления микротромбов, престаза и стаза форменных элементов крови [24]. При этом сигналы МСС приводят к повышению содержания внутриклеточного кальция и, как следствие, к увеличению силы сокращений кардиомиоцитов за счет фосфорилирования фосфоламбана — белка, отвечающего за активность саркоплазматической кальциевой АТФазы 2а типа (SERCA2a). На ранних стадиях работы МСС-терапии отмечается локальный эффект, затем происходит изменение экспрессии SERCA2a в других участках миокарда желудочков. Таким образом, МСС-терапия оказывает положительный инотропный эффект без увеличения потребности миокарда в кислороде [25]. Положительный инотропный эффект МСС-терапии, вероятно, является стимулом к запуску комплексных процессов обратного ремоделирования миокарда, в т.ч. улучшения состояния эндотелия капилляров, и, следовательно, улучшения микроциркуляции и клеточной перфузии у пациентов с неишемической ХСН.

В качестве иллюстрации динамики параметров сократимости и перфузии по данным ОЭКТ миокарда в покое приведен в пример пациент с ХСН неишемического генеза на рисунках 3 и 4.

Литература/References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167. doi:10.1016/j.rec.2016.11.005.
2. Ageev FT, Belenkov UN, Fomin IV, et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation data from EPOCH-CHF. *Chronic Heart Failure*. 2006;7(1):112-5. (In Russ.) Ageev Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(1):112-5.
3. Chugh S, Havmoeller R, Narayanan K. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:837-47.
4. Wang T, Larson M, Levy D. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920-5.
5. Maisel W, Stevenson L. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91(6A):2D-8D.
6. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327:685-91. doi:10.1056/NEJM199209033271003.
7. Zhiron IV, Romanova NV, Tereshchenko SN, Osmolovskaya YuF. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2015;55(3):91-6. (In Russ.) Жиров И.В., Романова Н.В., Терещенко С.Н., Осмоловская Ю.Ф. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2015;55(3):91-6. doi:10.18565/cardio.2015.3.91-96.
8. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. Erratum: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. J. Heart Fail*. 2013;15(3):361-2.
9. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
10. Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: Analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation*. 2009;120(22):2170-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853689.
11. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac RESynchronizationHeart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur. Heart J*. 2006;27(16):1928-32. doi:10.1093/eurheartj/ehl099.

Исходно у данного пациента SRS 7 баллов, Extent — 11%, TPD — 8%. Отмечается резко сниженное систолическое утолщение стенок миокарда, сниженная ФВ ЛЖ, значимая дилатация полостей сердца.

Через 6 мес. после имплантации МСС отмечается увеличение ФВ ЛЖ до 37%, уменьшение объемов ЛЖ. Параметры нарушения перфузии также отображают положительную динамику, SRS снижается до 6 баллов, Extent — 8%, TPD — 7%

Заключение

Следует отметить, что ни в одном ранее проведенном исследовании у пациентов с МСС не проводилась оценка клеточной перфузии миокарда с помощью метода ОЭКТ. Таким образом, результаты нашего наблюдения впервые показывают влияние МСС-терапии на сократимость и клеточную перфузию миокарда у пациентов с ХСН со сниженной ФВ и ФП. С учетом полученных данных можно говорить, что применение МСС-терапии способно улучшать перфузию и показатели сократимости миокарда по данным ОЭКТ у пациентов с ХСН неишемической этиологии. У пациентов с ХСН ишемического генеза не было выявлено значимого улучшения перфузии, что скорее всего обусловлено наличием необратимых очагово-рубцовых повреждений миокарда. У таких пациентов необходимо изучение других возможностей для улучшения сократительной функции, одной из которых является уменьшение объема гибернирующего миокарда.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что ОЭКТ является перспективной и актуальной методикой оценки клеточной перфузии миокарда у пациентов с имплантированными устройствами, в т.ч. и МСС.

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

12. Pappone C, Vicedomini G, Salvati A, et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2001;6(1):55-60.
13. Kloppe A, Boesche L, Aweimer A, et al. Acute and short term safety and feasibility of the new OPTIMIZER SMART-system: Is it reasonable to avoid an atrial lead? *EP Europace*. 2018;20(suppl_1):i48. doi:10.1093/europace/euy015.128.
14. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(12):1929-40. doi:10.1007/s00259-015-3139-x.
15. Ansheles AA, Sergienko VB. Interpretation of myocardial perfusion SPECT with attenuation correction. Part 2. *Bulletin of Radiology and Radiology*. 2020;101(1):6-18. (In Russ.). Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Интерпретация перфузионной ОЭКТ миокарда с КТ коррекцией поглощения. Часть II. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020;101(1):6-18. doi:10.20862/0042-4676-2020-101-1-6-18.
16. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Peter Libby, et al., 8th ed. Volume 1: Moscow: Logosphere, 2015. 624 p. (In Russ.) Браунвальд Е. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине. Под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р.Г. Оганова. В 4 т. Том 1: М.: Логосфера, 2015. 624 с. ISBN 978-5-98657-048-8.
17. Trufanov GE. Myocardial perfusion scintigraphy. ELBI-SPb Russia. 2012. 80 p. (In Russ.) Труфанов Г.Е. Перфузионная сцинтиграфия миокарда. ЭЛБИ-СПб Россия. 2012. 80 с. ISBN 978-5-93979-296-7.
18. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J*. 1989;117(1):211-21. doi:10.1016/0002-8703(89)90685-6-14.
19. Practical echocardiography: A guide to echocardiographic diagnostics. Eds. Flakskampf FA, Sandrikova VA. 2 Ed. M.: MEDpress-inform, 2019. 872 p. (In Russ.) Практическая эхокардиография: Руководство по эхокардиографической диагностике. Под ред. Флакскампа Ф.А., Сандрикова В.А. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2019. 872 с. ISBN 978-5-00030-662-8.
20. Ansheles AA. Specific features of interpretation of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography with computed tomographic absorption correction. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2014;(2):5-20. (In Russ.) Аншелес А.А. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014;(2):5-20. doi:10.20862/0042-4676-2014-0-2-5-20.
21. Bugri ME, Satiykova DF, Mareev VYu, Sergienko VB. D-tomoventriculography — a novel method in diagnostics of contractile function of the heart. *Cardiology*. 2009;49(6):54-60. (In Russ.) Бугрий М.Е., Сатлыкова Д.Ф., Мареев В.Ю., Сергиенко В.Б. 4D-томоventрикулография — новый метод в диагностике сократительной функции сердца. *Кардиология*. 2009;49(6):54-60.
22. Butter C, Rastogi S, Minden H-H, et al. Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Improve Myocardial Gene Expression in Patients With Heart Failure. *JACC*. 2008;51(18):1784-9. doi:10.1016/j.jacc.2008.01.036.
23. Imai M, Sabbah HN. Therapy with Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Improves Left Ventricular Function and Remodeling in Dogs with Chronic Heart Failure. *JACC*. 2007;49(21):2120-8.
24. Amosova EN. Cardiomyopathy. Kiev. Book plus. 1999. 182 p. (In Russ.) Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. Киев. Книга плюс. 1999. 182 с.
25. Mareev YuV. Modulation of cardiac contractility in the treatment of patients with chronic heart failure. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2014;18(4):158-63. (In Russ.) Мареев Ю.В. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014;18(4):158-63.

Ростовой фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства

Кривошеева Е. Н., Кропачева Е. С., Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Панченко Е. П.

Цель. Изучить прогностическую ценность ростового фактора дифференцировки (GDF-15) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) после планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. В исследование включено 150 пациентов (69,3% мужчин) с ФП, принимающих прямые оральные антикоагулянты в комбинации с двумя (89,3%) или одним антиагрегантом (10,7%) после планового ЧКВ. Медиана возраста составила 71,0 [66,0; 77,0] год. Медиана длительности наблюдения составила 11,5 мес. [8,0; 12,0]. Конечную точку эффективности определяли как сумму сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включавшую сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт, венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоз периферических артерий, острый коронарный синдром, а также потребность в незапланированном ЧКВ. Конечной точкой безопасности считали кровотечения BARC типов 2-5. До выполнения ЧКВ у пациентов были взяты образцы плазмы крови для определения GDF-15 и Д-димера методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Частота ССО составила 16%. Частота BARC 2-5 кровотечений составила 24,7%. Медиана уровня GDF-15 составила 1270,0 пг/мл [953,0; 1778,0]. По результатам множественной регрессии уровень GDF-15 ассоциирован с Д-димером ($t=3,20$; $p=0,0018$), сахарным диабетом ($t=3,97$; $p=0,0001$) и индексом SYNTAX II ($t=4,77$; $p<0,0001$). У пациентов с изолированным поражением коронарных артерий уровень GDF-15 был достоверно ниже, чем у больных, имеющих поражение трех сосудистых бассейнов ($p=0,0119$). По данным ROC-анализа значение GDF-15 >1191 пг/мл ($p=0,0076$) повышает вероятность развития ССО (площадь под кривой 0,647; доверительный интервал 0,565-0,723). При анализе кривых выживаемости Каплана-Мейера выявлены достоверные отличия в отношении отсутствия ССО за время наблюдения между группами пациентов с уровнем GDF-15 >1191 и с уровнем GDF-15 ≤ 1191 пг/мл (76% vs 94%, $p=0,0032$ (относительный риск 4,36, доверительный интервал 1,50-7,48)). Взаимосвязь уровня GDF-15 с BARC 2-5 кровотечениями не выявлена.

Заключение. GDF-15 является новым маркером ССО у пациентов с ФП после планового ЧКВ.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, комбинированная антитромботическая терапия, фибрилляция предсердий, чрескожные коронарные вмешательства, ростовой фактор дифференцировки-15, GDF-15.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT04347187 (ClinicalTrials.gov).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия.

Кривошеева Е. Н.* — к.м.н., м.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0003-1146-9974, Кропачева Е. С. — к.м.н., с.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-3092-8593, Добровольский А. Б. — д.б.н., г.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5397-6857, Титаева Е. В. — к.б.н., с.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5271-9074, Панченко Е. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-9158-2522.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lena-4ka@yandex.ru

АТТ — антитромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКР — интерквартильный размах, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, академическое сообщество по кровотечениям, GDF-15 — Growth differentiation factor 15, ростовой фактор дифференцировки 15.

Рукопись получена 15.04.2021

Рецензия получена 16.06.2021

Принята к публикации 19.06.2021



Для цитирования: Кривошеева Е. Н., Кропачева Е. С., Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Панченко Е. П. Ростовой фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4457. doi:10.15829/1560-4071-2021-4457

Growth differentiation factor 15 and the risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation after elective percutaneous coronary intervention

Krivosheeva E. N., Kropacheva E. S., Dobrovolsky A. B., Titaeva E. V., Panchenko E. P.

Aim. To study the predictive value of growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients with atrial fibrillation (AF) after elective percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. The study included 150 patients (men, 69,3%) with AF receiving direct oral anticoagulants in combination with two (89,3%) or one antiplatelet agent (10,7%) after elective PCI. Median age was 71,0 [interquartile range, 66,0; 77,0] years. The median follow-up was 11,5 months [interquartile range, 8,0; 12,0]. The efficacy endpoint was the sum of cardiovascular events (CVEs), including cardiovascular death, ischemic stroke, venous thromboembolism, peripheral arterial thrombosis, acute coronary syndrome, and the need for emergency PCI. The safety endpoint was considered to be BARC type 2-5 bleeding. Prior to PCI, blood plasma samples were taken from patients to determine GDF-15 and D-dimer by enzyme immunoassay.

Results. The incidence of CVEs was 16%. The incidence of BARC type 2-5 bleeding was 24,7%. The median GDF-15 level was 1270,0 pg/ml [953,0; 1778,0]. According to multiple regression, the GDF-15 level is associated with D-dimer

($t=3,20$; $p=0,0018$), diabetes ($t=3,97$; $p=0,0001$) and SYNTAX score II ($t=4,77$; $p<0,0001$). In patients with single-vessel coronary artery disease, the GDF-15 level was significantly lower than in patients with three-vessel disease ($p=0,0119$). According to the ROC analysis, a GDF-15 >1191 pg/ml ($p=0,0076$) increases the likelihood of CVE (area under the curve, 0,647; confidence interval (CI), 0,565-0,723). According to Kaplan-Meier survival curves, significant differences were found in terms of absence of CVEs during the follow-up period between the groups of patients with a GDF-15 >1191 and those with GDF-15 ≤ 1191 pg/ml (76% vs 94%, $p=0,0032$; relative risk, 4,36; CI 1,50-7,48). The relationship of GDF-15 level with BARC type 2-5 bleeding was not revealed.

Conclusion. GDF-15 is a novel marker of CVE in AF patients after elective PCI.

Keywords: direct oral anticoagulants, combined antithrombotic therapy, atrial fibrillation, percutaneous coronary interventions, growth differentiation factor 15, GDF-15.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: lena-4ka@yandex.ru

Trial ID: NCT04347187 (ClinicalTrials.gov).

Received: 15.04.2021 **Revision Received:** 16.06.2021 **Accepted:** 19.06.2021

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Krivosheeva E. N.* ORCID: 0000-0003-1146-9974, Kropacheva E. S. ORCID: 0000-0002-3092-8593, Dobrovolsky A. B. ORCID: 0000-0001-5397-6857, Titaeva E. V. ORCID: 0000-0001-5271-9074, Panchenko E. P. ORCID: 0000-0002-9158-2522.

For citation: Krivosheeva E. N., Kropacheva E. S., Dobrovolsky A. B., Titaeva E. V., Panchenko E. P. Growth differentiation factor 15 and the risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation after elective percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4457. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4457

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесшие плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), нуждаются в комбинированной анти-тромботической терапии (АТТ) (пероральный анти-коагулянт, ацетилсалициловая кислота, ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов) из-за высокого риска инсульта, системной эмболии и коронарных событий. Пациенты, получающие комбинированную АТТ, имеют высокий риск кровотечения [1].

Рекомендации экспертных сообществ в отношении длительности комбинированной АТТ в последнее время были пересмотрены. В качестве основного способа снижения риска кровотечений рекомендовано минимизировать длительность комбинированной АТТ [2, 3]. С другой стороны, указаны клинические и ангиографические факторы, отражающие высокий коронарный риск, что обуславливает целесообразность увеличения продолжительности комбинированной АТТ. Известно, что традиционные факторы риска (ФР) тромботических событий и кровотечений и при ишемической болезни сердца (ИБС), и при ФП часто совпадают [4]. Таким образом, поиск биохимических маркеров, которые могли бы стать дополнительным средством стратификации риска для конкретного больного, весьма актуален.

В наблюдении за лицами, включенными во Фремингемское исследование, продемонстрировано, что повышение содержания биомаркеров, в т.ч. ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15), отражает повышение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5]. Известно, что экспрессия GDF-15, относящегося к семейству цитокинов, повышается при повреждении тканей. Повышение значения GDF-15 может быть связано с возрастом больного, сахарным диабетом (СД), почечной дисфункцией, онкологическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью от всех причин [6]. GDF-15 является биомаркером прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях [7]. Принимая во внимание отсутствие данных о лабораторных маркерах, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом у больных с ФП после планового ЧКВ, представляется актуальной оценка уровня GDF-15 у данной категории пациентов.

Цель исследования: изучить прогностическое значение уровня GDF-15 у пациентов с ФП после планового ЧКВ.

Материал и методы

Всего в исследование включено 150 пациентов с ФП, получавших прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) в составе комбинированной АТТ после планового ЧКВ в период с 2017 по 2019гг. Медиана периода наблюдения составила 11,5 мес. [интерквартильный размах (ИКР) 8,0; 12,0]. Наблюдение за пациентами предусматривало анкетирование больных по телефону (1 раз в 1-3 мес.), а также плановые визиты в клинику 1 раз в 6 мес. Анализ исходов больных выполняли путем телефонного опроса или во время визита в клинику.

Как известно, риск инсульта определяется не формой ФП, а отягощенностью сопутствующими заболеваниями. В исследование включали больных ФП и ИБС, имеющих абсолютные показания к антикоагулянтной терапии. Среди пациентов с пароксизмальной формой ФП придерживались тактики контроля ритма сердца, у пациентов с постоянной формой ФП — тактики контроля частоты сердечных сокращений. Интервенционное лечение ФП за время наблюдения не выполняли. Тактика антиаритмической терапии не оказывала влияния на частоту зарегистрированных неблагоприятных исходов.

Критериями включения считали выполнение успешной процедуры ЧКВ пациентам с ФП, получающим ПОАК в составе комбинированной АТТ.

Критериями исключения были противопоказания к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, а также эпизод острого коронарного синдрома (ОКС) <1 мес. назад.

Конечную точку эффективности определяли как сумму ССО, включавших сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт, венозные тромбозы, тромбоэмболические осложнения, тромбоз периферических артерий, ОКС, а также потребность в незапланированной реваскуляризации коронарного бассейна.

Конечной точкой безопасности явились геморрагические осложнения 2-5 типов по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium).

Состав и длительность ААТ определяли лечащие врачи. Риск развития ишемического инсульта и системных эмболий рассчитывали по шкале CHA₂DS₂-VASc. Отягощенность пациентов сопутствующими заболеваниями определяли с помощью индекса коморбидности Charlson. Стратификация риска разви-

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных, принимающих ПОАК
в составе комбинированной АТТ после планового ЧКВ (n=150)**

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	104/46 (69,3/30,7)
Возраст, лет, Ме [ИКР 25%; 75%]	71,0 [66,0; 77,0]
Постоянная/пароксизмальная/персистирующая форма ФП	64/71/15 (42,7/47,3/10,0)
ТАТ/ДАТ, n (%)	134/16 (89,3/10,7)
“Наивные” больные, n (%)	42 (28,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	146 (97,3)
Сахарный диабет, n (%)	54 (36,0)
Хроническая болезнь почек, n (%)	51 (34,0)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	74 (49,3)
ХСН с ФВ <50%, n (%)	42 (28,0)
Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе, n (%)	32 (21,3)
Периферический атеросклероз*, n (%)	68 (45,3)
ИМТ кг/м ² , Ме [ИКР 25%; 75%]	29,6 [26,8; 33,4]
Уровень ЛНП, ммоль/л, Ме [ИКР 25%; 75%]	2,3 [1,9; 3,0]
Уровень Д-димера, нг/мл, Ме [ИКР 25%; 75%]	502,0 [312,5; 817,0]
Сумма баллов по шкале HAS-BLED, Ме [ИКР 25%; 75%]	3,0 [3,0; 4,0]
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, Ме [ИКР 25%; 75%]	5,0 [4,0; 6,0]
Индекс Charlson, Ме [ИКР 25%; 75%]	7,0 [5,0; 9,0]
Индекс SYNTAX, Ме [ИКР 25%; 75%]	14,0 [9,0; 21,0]
Индекс SYNTAX II, Ме [ИКР 25%; 75%]	35,2 [29,4; 45,5]

Примечание: * — степень атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий ≥50%; перемежающаяся хромота, подтвержденная данными дуплексного сканирования (стенозирование артерий нижних конечностей ≥50%), или лодыжечно-плечевой индекс <0,9, процедура реваскуляризации в любом периферическом сосудистом бассейне.

Сокращения: АТТ — антитромботическая терапия, ДАТ — двойная антитромботическая терапия, ИКР — интерквартильный размах, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТАТ — тройная антитромботическая терапия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, Ме — медиана.

тия кровотечений осуществлена с использованием шкалы HAS-BLED. Коронарные ангиограммы пациентов проанализированы в соответствии с алгоритмом калькулятора SYNTAX score. В дальнейшем был рассчитан индекс SYNTAX score II, объединяющий клинические и ангиографические ФР.

Всем больным выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, а при наличии клиники перемежающейся хромоты — дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, измерение лодыжечно-плечевого индекса.

До выполнения ЧКВ у пациентов были взяты образцы плазмы крови с целью определения GDF-15. GDF-15 определяли методом иммуноферментного анализа (“GDF-15/MIC-1 Human ELISA” производства “BioVendor”), диапазон калибровки: 22-4480 пг/мл. Кроме того, включенным в исследование пациентам определяли уровень Д-димера методом иммуноферментного анализа (“Asserachrom D-Di”), диапазон калибровки 50-2000 нг/мл.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен не-

зависимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Исследование проводили в рамках регистра больных, получающих пероральные антикоагулянты REGATTA-2, зарегистрированного на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT04347187.

Статистическая обработка. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 10.0, MedCalc 10,0 и GraphPad Prism 8,0. Для оценки непараметрических количественных признаков приведены медиана и ИКР. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий χ^2 , критерий Стьюдента. Для определения прогностической значимости показателей использовали модели множественной регрессии. Оптимальное значение, предсказывающее риск развития конечных точек, находили с помощью ROC-анализа с определением отрезного значения на основании максимальных показателей чувствительности и специфичности. Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана-Мейера; для их сравнения

использовали логарифмический ранговый критерий. Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

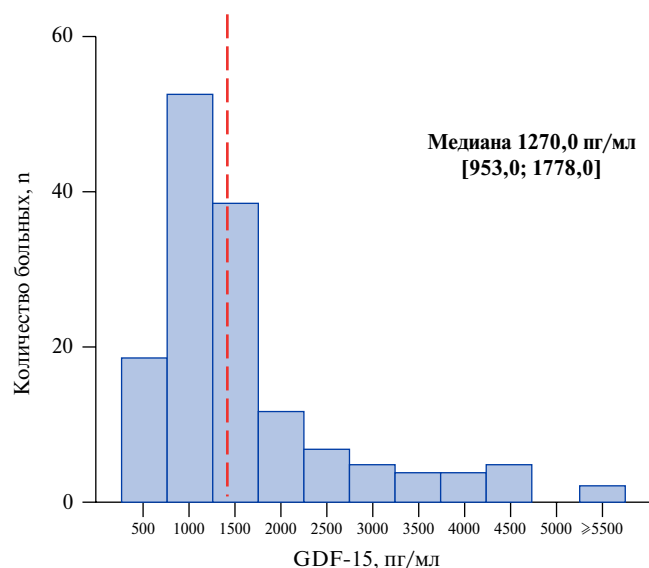


Рис. 1. Распределение содержания уровня GDF-15 у больных ФП перед плановым ЧКВ.

Сокращение: GDF-15 — Growth differentiation factor 15, ростовой фактор дифференцировки 15.

Пациенты с ФП и ИБС, нуждающиеся в выполнении ЧКВ, имеют множество сопутствующих заболеваний, что определяет высокий риск кровотечений и тромботических событий.

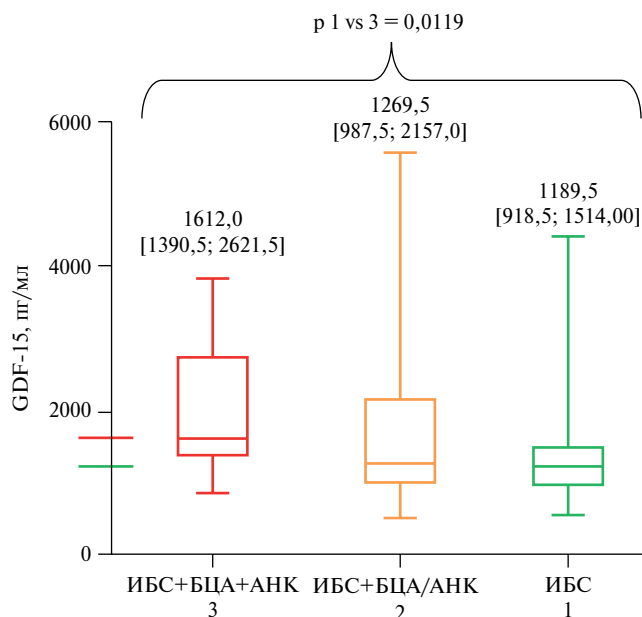


Рис. 2. Уровень GDF-15 в зависимости от распространенности атеросклеротического поражения у больных с ФП и ИБС после плановых ЧКВ.

Сокращения: АНК — артерии нижних конечностей, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, GDF-15 — Growth differentiation factor 15, ростовой фактор дифференцировки 15.

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных, в зависимости от содержания GDF-15 $\geq$ и $<1270,0$ пг/мл (медиана)

Показатель	Уровень GDF-15 $\geq 1270,0$ пг/мл, n=75	Уровень GDF-15 $< 1270,0$ пг/мл, n=75	p
Мужчины/женщины, n (%)	54/21 (72,0/28,0)	50/25 (66,7/33,3)	0,5955
Возраст, лет, Me [ИКР 25%; 75%]	72,0 [67,0; 79,0]	70,0 [63,0; 76,0]	0,0065
“Наивные” больные, n (%)	14 (18,7)	15 (20,0)	1,0000
Артериальная гипертония, n (%)	73 (97,3)	73 (97,3)	1,0000
Сахарный диабет, n (%)	37 (49,3)	17 (22,7)	0,0011
Хроническая болезнь почек, n (%)	33 (44,0)	18 (24,0)	0,0154
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	39 (52,0)	35 (46,7)	0,6243
ХСН с ФВ $<50\%$, n (%)	26 (34,7)	16 (21,3)	0,1011
Ишемический инсульт/системные эмболии в анамнезе, n (%)	18 (24,0)	14 (18,7)	0,5503
Периферический атеросклероз, n (%)	39 (52,0)	29 (38,7)	0,1396
ИМТ, кг/м ² , Me [ИКР 25%; 75%]	29,3 [26,7; 33,2]	30,1 [26,8; 33,8]	0,6126
Уровень ЛНП, ммоль/л, Me [ИКР 25%; 75%]	2,2 [1,8; 2,8]	2,4 [2,0; 3,5]	0,0117
Д-димер, Me [ИКР 25%; 75%]	599,0 [385,0; 1024,0]	442,5 [240,0; 606,0]	0,0004
Сумма баллов по шкале HAS-BLED, Me [ИКР 25%; 75%]	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]	0,0266
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, Me [ИКР 25%; 75%]	5,0 [4,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,0032
Индекс Charlson, Me [ИКР 25%; 75%]	8,0 [7,0; 9,0]	6,0 [4,0; 8,0]	0,0000
Индекс SYNTAX, Me [ИКР 25%; 75%]	14,0 [9,0; 22,0]	14,0 [8,0; 19,0]	0,3551
Индекс SYNTAX II, Me [ИКР 25%; 75%]	41,7 [33,1; 49,8]	33,2 [26,6; 37,4]	0,0001

Сокращения: ИКР — интерквартильный размах, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, GDF-15 — Growth differentiation factor 15, ростовой фактор дифференцировки 15, Me — медиана.

Таблица 3

Связь ССО и кровотечений с уровнем GDF-15

Показатель	Квартили распределения				p • Q1 vs Q2-4 • Q4 vs Q1-3 • Q1-2 vs Q3-4
	Q1	Q2	Q3	Q4	
GDF-15, пг/мл	441-953	978-1269	1271-1778	1791-12686	
Сердечно-сосудистые осложнения, n (%)	2 (5,3)	6 (16,2)	9 (23,7)	7 (18,9)	• 0,0409 • 0,6085 • 0,1177
BARC 2-3 Кровотечения, n (%)	8 (21,1)	12(32,4)	7 (18,4)	10 (27,0)	• 0,6652 • 0,8263 • 0,7052

Сокращения: BARC — Bleeding Academic Research Consortium, академическое сообщество по кровотечениям, GDF-15 — Growth differentiation factor 15, ростовой фактор дифференцировки 15, Q — quartile, квартиль распределения.

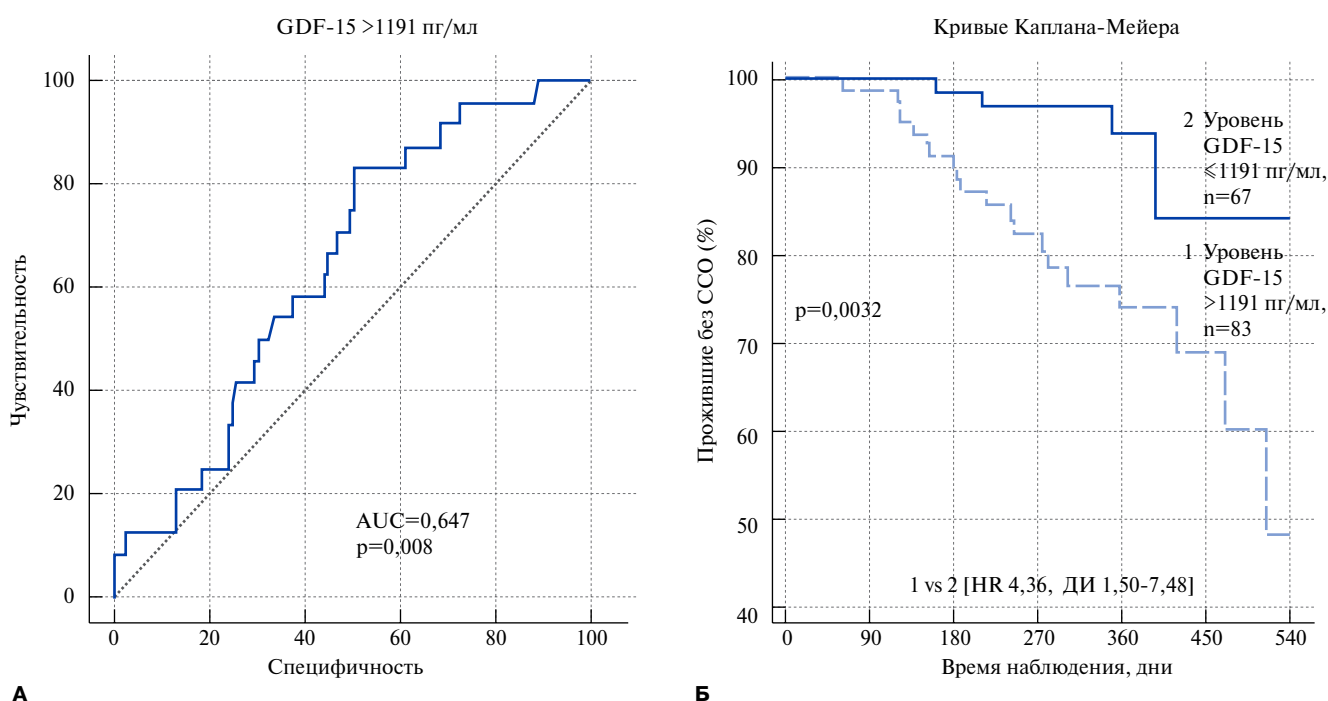


Рис. 3. (А) Диагностическая значимость GDF-15 в отношении риска развития ССО; **(Б)** доля больных, принимающих комбинированную ААТ и проживших период наблюдения без развития ССО, в группах с уровнем GDF-15 > и ≤1191 пг/мл (кривые Каплана-Мейера).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, AUC — area under the curve, площадь под кривой, HR — hazard ratio, отношение рисков, GDF-15 — Growth differentiation factor 15, ростовой фактор дифференцировки 15.

За время наблюдения суммарная частота всех ССО (конечная точка эффективности), составила 16%: ОКС — 2; фатальный ишемический инсульт — 2; венозные тромбоэмболические осложнения — 2; сердечно-сосудистые смерти — 2; незапланированные ЧКВ — 16. Частота больших и клинически значимых кровотечений (BARC 2-5) за время наблюдения составила 24,7%: BARC 2 (геморрагии, требующие диагностических исследований, госпитализации или нехирургического лечения) — 32; BARC 3 (сопровождающиеся анемией, требующие выполнения гемотрансфузии, хирургического вмешательства, внутривенного введения вазоак-

тивных веществ) — 5; BARC 4 (связанные с коронарным шунтированием) — 0; BARC 5 (фатальные) — 0.

Медиана уровня GDF-15 составила 1270,0 пг/мл [953,0; 1778,0]. Распределение уровня GDF-15 представлено на рисунке 1.

При однофакторном анализе выявлено, что уровень содержания GDF-15 в крови достоверно ассоциирован с возрастом, СД, хронической болезнью почек, уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛНП), величиной Д-димера, суммами баллов по шкалам HAS-BLED, CHA₂DS₂-VASc и индексами Charlson и SYNTAX II, таблица 2.

Показатели, значение p для которых по результатам однофакторного анализа составило $<0,2$, включены в процедуру множественной регрессии. По результатам множественной регрессии факторами, ассоциированными с уровнем GDF-15 в крови больных ФП, имеющих сопутствующую ИБС, оказались величина Д-димера ($t=3,20$; $p=0,0018$), наличие СД ($t=3,97$; $p=0,0001$) и величина индекса SYNTAX II ($t=4,77$; $p<0,0001$).

Принимая во внимание существующие данные о взаимосвязи экспрессии GDF-15 с развитием и прогрессированием атеросклероза [8], мы проанализировали уровень GDF-15 в зависимости от степени атеросклеротического поражения. С помощью критерия Манна-Уитни обнаружено, что у пациентов с изолированным поражением коронарных артерий уровень GDF-15 был достоверно ниже ($p=0,0119$), чем у больных, имеющих поражение трех сосудистых бассейнов (рис. 2).

Мы оценили зависимость развития ССО и кровотечений от уровня GDF-15 (табл. 3). С помощью квартильного анализа и ROC-анализа взаимосвязь уровня GDF-15 с BARC 2-5 кровотечениями не зафиксирована (площадь под кривой $=0,503$; 95% доверительный интервал (ДИ) $0,420-0,585$, $p=0,9607$), однако квартильный анализ позволил установить связь уровня GDF-15 с ССО.

По данным ROC-анализа значение $\text{GDF-15} >1191$ пг/мл (чувствительность 83,3, специфичность 50,0) повышает вероятность развития ССО (площадь под кривой $=0,647$; 95% ДИ $0,565-0,723$, $p=0,0076$) (рис. 3 А). При анализе кривых выживаемости Каплана-Мейера было установлено, что доля пациентов, проживших период наблюдения без ССО, была достоверно меньше в группе больных с уровнем $\text{GDF-15} >1191$ пг/мл ($0,76$ vs $0,94$, $\log\text{-rank } p=0,0032$, (отношение рисков $4,36$, 95% ДИ $1,50-7,48$)), чем в группе больных с уровнем $\text{GDF-15} \leq 1191$ пг/мл (рис. 3 Б).

Обсуждение

Пациенты с ФП в сочетании со стабильной ИБС относятся к группам высокого риска тромботических событий и кровотечений. Это объясняет высокую частоту ССО и геморрагических осложнений в течение года наблюдения. Поиск лабораторных маркеров с целью стратификации ФП у данной категории больных может обеспечить индивидуальный подход при назначении комбинированной АТТ.

По нашим данным, медиана уровня стресс-индуцированного цитокина GDF-15 составила 1270,0 пг/мл, что соответствует значениям данного показателя при ИБС и ФП в других крупных исследованиях [7].

GDF-15 участвует в процессе атеросклероза, регулируя развитие апоптоза и интерлейкин-6-зависимого воспаления сосудистой стенки [9]. По имеющимся данным, повышение экспрессии GDF-15 связа-

но с развитием и прогрессированием атеросклероза. Полагают, что GDF-15 экспрессируется в макрофагах атеросклеротической бляшки после стимуляции окисленными ЛНП и их биологическими медиаторами, где модулирует апоптоз и воспалительные процессы [8]. В экспериментах на животных дефицит GDF-15 ослабляет атерогенез и повышает стабильность бляшки за счет уменьшения инфильтрации макрофагами, уменьшения образования некротического ядра и повышения образования коллагена [10]. В комбинации с окисленными ЛНП GDF-15 нарушает процессы аутофагии, значимые для гомеостаза липидов [11]. При этом имеются данные и о защитной роли GDF-15 в развитии атеросклероза [12, 13].

В нашем исследовании установлена взаимосвязь уровня GDF-15 с распространенностью атеросклеротического поражения. В группе пациентов с поражением трех сосудистых бассейнов уровень GDF-15 был достоверно выше по сравнению с пациентами, имеющими изолированное поражение коронарных артерий.

На основе данных множественной регрессии выявлена ассоциация уровня GDF-15 с Д-димером и индексом SYNTAX II. Известно, что Д-димер, являющийся маркером гиперкоагуляции и тромбообразования, помимо тромбоэмболических осложнений может отражать тяжесть атеросклеротического поражения, являться маркером ССО [14]. Особенностью шкалы SYNTAX II является то, что она объединяет ангиографические характеристики (сумма баллов по шкале SYNTAX) и клинические показатели, в т.ч. атеросклероз периферических артерий [15]. Кроме того, нами подтверждена описанная ранее [6, 16] ассоциация уровня GDF-15 с СД, являющимся общепризнанным ФР ССО.

Представляется перспективным добавление биомаркеров к клиническим факторам, которые входят во все основные шкалы оценки рисков. Известна взаимосвязь повышения GDF-15 с развитием ишемического инсульта и системных эмболий, повышением смертности у пациентов с ФП [7, 17]. GDF-15 вошел в шкалу ABC-death, созданную для прогноза смертности от всех причин у пациентов с ФП. Данная шкала была валидирована на больных ФП в исследованиях ARISTOTLE и RE-LY и подтвердила свою прогностическую значимость [18].

Мы установили отрезное значение GDF-15 у пациентов с ФП, нуждающихся в плановом ЧКВ, превышение которого достоверно ассоциируется с увеличением частоты всех ССО. Кроме того, по нашим опубликованным ранее данным [19], GDF-15 является независимым предиктором не только всех ССО, но и отдельно коронарных событий (незапланированные ЧКВ и ОКС). Таким образом, определение данного показателя может играть важную роль при выборе длительности тройной АТТ, минимизация

срока которой является основным способом повышения безопасности многокомпонентной терапии.

У больных ФП в исследованиях ARISTOTLE, RE-LY, ENGAGE AF-TIMI 48 и у больных с ОКС в исследовании PLATO продемонстрирована взаимосвязь повышения GDF-15 с развитием больших кровоточений [7, 17, 20, 21]. GDF-15 входит в шкалу оценки риска кровоточений у пациентов с ФП ABC-bleeding [20, 21]. В нашем исследовании взаимосвязь уровня GDF-15 с кровоточениями не установлена. Возможно, это связано с особенностями пациентов в нашем исследовании, отличавшихся высокой степенью коморбидности, а также с небольшим числом наблюдений.

Литература/References

- van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering W, et al. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy. *Circulation*. 2019;139(6):775-86. doi:10.1161/circulationaha.118.036248.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Collet J, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Mennuni M, Halperin J, Bansilal S, et al. Balancing the Risk of Bleeding and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention (from the AVIATOR Registry). *Am J Cardiol*. 2015;116(1):37-42. doi:10.1016/j.amjcard.2015.03.033.
- Xanthakis V, Enserro D, Murabito J, et al. Ideal Cardiovascular Health. *Circulation*. 2014;130(19):1676-83. doi:10.1161/circulationaha.114.009273.
- Adela R, Banerjee S. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res*. 2015;2015:1-14. doi:10.1155/2015/490842.
- Wollert K, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2017;63(1):140-51. doi:10.1373/clinchem.2016.255174.
- Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J, et al. Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced apoptosis of human macrophages *in vitro* and in arteriosclerotic lesions. *Cell Tissue Res*. 2004;318(2):325-33. doi:10.1007/s00441-004-0986-3.
- Bonaterrea G, Zügel S, Thogersen J, et al. Growth Differentiation Factor-15 Deficiency Inhibits Atherosclerosis Progression by Regulating Interleukin-6-Dependent Inflammatory Response to Vascular Injury. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(6). doi:10.1161/jaha.112.002550.
- de Jager S, Bermúdez B, Bot I, et al. Growth differentiation factor 15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis. *J Exp Med*. 2011;208(2):217-25. doi:10.1084/jem.20100370.
- Ackermann K, Bonaterrea G, Kinscherf R, Schwarz A. Growth differentiation factor-15 regulates oxLDL-induced lipid homeostasis and autophagy in human macrophages. *Atherosclerosis*. 2019;281:128-36. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.009.
- Johnen H, Kuffner T, Brown D, et al. Increased expression of the TGF- β superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE $^{-/-}$ mice from the development of atherosclerosis. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21(6):499-505. doi:10.1016/j.carpath.2012.02.003.
- Preusch M, Baeuerle M, Albrecht C, et al. GDF-15 protects from macrophage accumulation in a mouse model of advanced atherosclerosis. *Eur J Med Res*. 2013;18(1):19. doi:10.1186/2047-783x-18-19.
- Komarov AL, Novikova ES, Dobrovolsky AB, et al. Prognostic significance of DAPT scale and D-Dimer level in patients treated with elective PCI. *Kardiologicheskij vestnik*. 2018;13(2):39-47. (In Russ.) Комаров А.Л., Новикова Е.С., Добровольский А.Б. и др. Прогностическое значение оценки по шкале DAPT и уровня Д-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиологический вестник*. 2018;13(2):39-47. doi:10.17116/Cardiobulletin201813239.
- Novikova ES, Komarov AL, Gus'kova EV, et al. Is the SYNTAX score sufficient to assess the risk for patients undergoing elective percutaneous coronary interventions? Aterotromboz. 2017;1(1):80-93. (In Russ.) Новикова Е.С., Комаров А.Л., Гуськова Е.В. и др. Достаточно ли шкалы SYNTAX для оценки риска больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам? Атеротромбоз. 2017;1(1):80-93. doi:10.21518/2307-1109-2017-1-80-93.
- Desmedt S, Desmedt V, De Vos L, et al. Growth differentiation factor 15: A novel biomarker with high clinical potential. *Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences*. 2019;56(5):333-50. doi:10.1080/10408363.2019.1615034.
- 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. *Circulation*. 2014;130(21):1847-58. doi:10.1161/circulationaha.114.011204.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J*. 2017;39(6):477-85. doi:10.1093/eurheartj/ehx584.
- Krivoshcheva EN, Panchenko EP, Kropacheva ES, et al. Prediction-Determining Outcomes and Their Predictors in Atrial Fibrillation Patients Receiving Multicomponent Antithrombotic Therapy in Real Clinical Practice. *Kardiologiya*. 2020;60(8):33-45. (In Russ.) Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. и др. Исходы, определяющие прогноз, и их предикторы у больных фибрилляцией предсердий, получающих многокомпонентную анти тромботическую терапию в условиях клинической практики. *Кардиология*. 2020;60(8):30-45. doi:10.18087/cardio.2020.8.n1123.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *The Lancet*. 2016;387(10035):2302-11. doi:10.1016/s0140-6736(16)00741-8.
- Berg D, Ruff C, Jarolim P, et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI Circulation. 2019;139(6):760-71. doi:10.1161/circulationaha.118.038312.

Заключение

Цитокин GDF-15, образующийся при поражении тканей, ассоциирован с такими факторами, отражающими тяжесть атеротромбоза, как Д-димер, СД и индекс SYNTAX II. Уровень GDF-15 у пациентов, имеющих поражение трех сосудистых бассейнов, достоверно выше, чем при изолированном коронарном атеросклерозе. GDF-15 является новым маркером ССО у пациентов с ФП после планового ЧКВ.

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

The advertisement features a background image of a medical professional in a blue scrub suit and mask, looking at a large monitor displaying a fluoroscopic image of a heart with a catheter. The Philips logo is in the top left corner. The main title is in large white letters. The bottom right has two inset images: a 3D anatomical diagram of a heart catheter and a photo of hands holding a catheter.

PHILIPS

Интервенционная
рентгенология

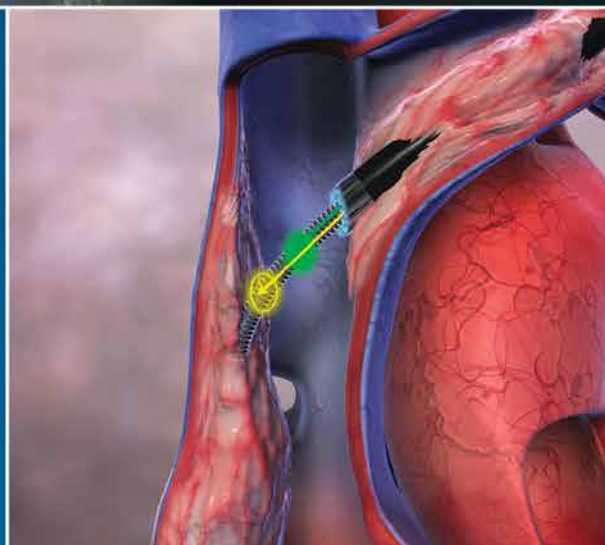
Полный контроль на всех этапах экстракции электрода

Комплексное решение Philips для трансвенозной экстракции электродов

Наши расходные инструменты для рентгенхирургии позволяют успешно выполнить процедуру удаления любых эндокардиальных электродов в 97.7% случаев*.

Philips оказывает непрерывную поддержку в обучении и предоставляет профессиональные медицинские инструменты.

* Wazni, O. et. al. Lead Extraction in the Contemporary Setting: The LExICon Study: A Multicenter Observational Retrospective Study of Consecutive Laser Lead Extractions, JACC, 55:579-586



“Постковидный” синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца

Чистякова М. В., Зайцев Д. Н., Говорин А. В., Медведева Н. А., Курохтина А. А.

Цель. Изучить морфо-функциональные изменения миокарда, частоту и характер нарушений ритма сердца у пациентов через 3 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материал и методы. 77 больным, средний возраст 35,9 лет, пролеченным по поводу коронавирусной инфекции, через 3 мес. провели эхокардиографию, Холтеровское мониторирование электрокардиограммы. Пациентов разделили на группы: 1 — с поражением верхних дыхательных путей, 31 пациент; 2 — с двусторонней пневмонией, 27 больных (КТ 1, 2); 3 — 19 пациентов с тяжелым течением (КТ 3, 4). Статистическая обработка проводилась с использованием Statistica 10.0.

Результаты. По данным эхокардиографии пиковая поздняя диастолическая скорость на трикуспидальном клапане и время изоволюметрического сокращения во всех группах увеличивались $P < 0,001$. Отношение E_m/A_m на трикуспидальном и митральном клапанах снижалось в зависимости от тяжести заболевания. В 3 группе увеличивался размер правого желудочка, предсердия, $P < 0,001$. Систолическое давление в легочной артерии, объем левого предсердия у пациентов 2 и 3 групп было выше по сравнению с контрольной, $P < 0,001$. У пациентов 1 группы снижается скорость регионарной деформации в базальных сегментах, у больных 2 группы в базальных и средних, в 3 снижалась не только регионарная, но и глобальная деформация левого желудочка (ЛЖ), $P < 0,001$. Во всех группах установлены нарушения ритма сердца, выявлена жидкость в перикарде. Установлена взаимосвязь между параметром активности коронавируса и структурно-функциональными показателями миокарда, $P < 0,001$.

Заключение. Поражение сердечно-сосудистой системы через 3 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции выявлено у 71% пациентов легкой степени, 93% средней и 95% тяжелой степени, которые характеризовались: снижением скоростей регионарной деформации миокарда в базальных сегментах ЛЖ, наличием признаков перенесенного перикардита, а также различными нарушениями ритма сердца. У больных средней степени тяжести данные изменения были более выражены и сопровождалось дополнительно снижением сегментарной скорости в медиальных сегментах ЛЖ, отмечалось нарушение диастолы правого желудочка и повышалось давление в легочной артерии. У пациентов тяжелой степени, кроме вышеперечисленных изменений, формировалась дилатация правых отделов сердца, нижней полой вены, нарушалась диастолическая функция ЛЖ и снижалась его глобальная систолическая функция.

Ключевые слова: сердце, COVID-19, аритмия.

Отношения и деятельность: нет.

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия.

Чистякова М. В.* — д.м.н., доцент, профессор кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-6280-0757, Зайцев Д. Н. — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2741-3783, Говорин А. В. — д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1340-9190, Медведева Н. А. — врач ординатор кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики. ORCID: 0000-0002-3602-4034, Курохтина А. А. — врач ординатор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-7086-773X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
marina_vladi@internet.ru

ВРС — вариабельность ритма сердца, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПЖ — правый желудочек, РНК — рибонуклеиновая кислота, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, A_m — максимальная скорость второго негативного пика (тканевой доплер), COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, E_m — максимальная скорость первого негативного пика (тканевой доплер), IVR — время изоволюметрического расслабления миокарда, IVS — время изоволюметрического сокращения миокарда, S_m — максимальная скорость систолического сокращения миокарда (тканевой доплер).

Рукопись получена 25.04.2021

Рецензия получена 08.06.2021

Принята к публикации 03.07.2021



Для цитирования: Чистякова М. В., Зайцев Д. Н., Говорин А. В., Медведева Н. А., Курохтина А. А. “Постковидный” синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4485. doi:10.15829/1560-4071-2021-4485

Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias

Chistyakova M. V., Zaitsev D. N., Govorin A. V., Medvedeva N. A., Kurokhtina A. A.

Aim. To study the myocardial morpho-functional abnormalities, the incidence and nature of cardiac arrhythmias in patients 3 months after the coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. The study included 77 patients (mean age, 35.9 years) treated for coronavirus infection, which underwent echocardiography and 24-hour Holter monitoring 3 months after COVID-19. The patients were divided into 3 groups: group 1 — 31 patients with upper respiratory tract involvement; group 2 — 27 patients with bilateral pneumonia (CT grade 1, 2), 3 — 19 patients with severe pneumonia (CT grade 3, 4). Statistical processing was carried out using Statistica 10.0.

Results. According to echocardiography, the peak tricuspid late diastolic velocity and isovolumetric contraction time in all groups increased ($P < 0,001$). The tricuspid and mitral E_m/A_m ratio decreased depending on the disease severity. In group 3, the right ventricular and atrial size increased ($P < 0,001$). The pulmonary artery systolic pressure, left atrial volume in patients of the 2nd and 3rd groups was higher than in the control one ($P < 0,001$). In group 1 and 2 patients, the regional strain in

basal and basal/middle segments decreased, respectively, while, in group 3, not only regional but also global left ventricular (LV) strain decreased ($P < 0,001$). In all groups, cardiac arrhythmias and pericardial effusion were found. The relationship was established between coronavirus activity and the structural and functional myocardial parameters ($P < 0,001$).

Conclusion. Cardiovascular injury 3 months after COVID-19 was found in 71%, 93%, and 95% of patients with mild, moderate and severe course. In mild course patients, a decrease in regional myocardial strain in LV basal segments, signs of past pericarditis, and various cardiac arrhythmias were noted. In patients of moderate severity, these changes were more pronounced and were accompanied by an additional decrease in regional strain in LV middle segments, impaired right ventricular diastole and increased pulmonary artery pressure. In severe patients, in addition to the above changes, dilatation of the right heart and inferior vena cava was recorded, as well as LV diastolic and global systolic function decreased.

Keywords: heart, COVID-19, arrhythmia.

Relationships and Activities: none.

Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

Chistyakova M. V.* ORCID: 0000-0001-6280-0757, Zaitsev D. N. ORCID: 0000-0002-2741-3783, Govorin A. V. ORCID: 0000-0003-1340-9190, Medvedeva N. A. ORCID: 0000-0002-3602-4034, Kurokhtina A. A. ORCID: 0000-0002-7086-773X.

*Corresponding author: marina_vladi@internet.ru

Received: 25.04.2021 **Revision Received:** 08.06.2021 **Accepted:** 03.07.2021

For citation: Chistyakova M. V., Zaitsev D. N., Govorin A. V., Medvedeva N. A., Kurokhtina A. A. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4485. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4485

Опасное инфекционное заболевание новая коронавирусная инфекция — COroNaVirus Disease (COVID-19) — продолжает вызывать высокую заболеваемость и смертность. Известно, что COVID-19 в основном протекает в легкой и средне-тяжелой степени, однако большинство людей, перенесших заболевание, отмечают медленный темп восстановления. Спустя год после начала пандемии установлено, что вирус опасен отдаленными последствиями для организма с формированием “пост-ковид” синдрома. Так, многочисленные исследования подтверждают длительное повреждение некоторых органов и систем организма, включая легкие, мозг, почки, а также сердечно-сосудистую систему с развитием тяжелых поражений сердца [1-13]. Имеются сведения, что существует прямое влияние вируса на кардиомиоциты с их разрушением, а также поражением эндотелия сосудов с нарушениями микроциркуляции и формированием множественных тромбов [1-2]. У ряда пациентов в результате выраженного иммунного ответа возникает “цитокиновый шторм” с развитием молниеносного миокардита, сердечной недостаточности и кардиогенного шока [2, 4, 11]. Повреждение миокарда может быть и в результате агрессивного лечения, применяемого для борьбы с COVID-19 [7].

При изучении сердечно-сосудистой системы профессиональных спортсменов США частота выявления миокардита после перенесенного COVID-19 (в легкой форме или бессимптомно) составила от 15% до 30% [13]. При вскрытии 39 пациентов, переболевших COVID-19, следы вируса SARS-CoV-2 были обнаружены в сердце более чем у 60%, при этом у 16 человек наблюдались клинически значимые уровни вирусной нагрузки в тканях на момент смерти [14]. Кроме того, выявлено поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов в среднем через 71 день после постановки диагноза COVID-19 [15]. По данным магнитно-резонансной томографии у 78% обследуемых по сравнению с контролем было установлено увеличение объема, массы миокарда и снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ); при проведении биопсии миокарда у 60% больных было выявлено активное лимфоцитарное воспаление [15].

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение морфо-функциональных изменений миокарда, частоты и характера нарушений ритма сердца у пациентов через 3 мес. после перенесенной COVID-19.

Материал и методы

Семидесяти семи больным, пролеченным по поводу COVID-19, примерно через 3 мес. (медиана составила 98 дней) после постановки диагноза провели исследование сердца: эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате Vivid E95, Холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ). Вирусный генез поражения был лабораторно подтвержден (носоглоточный тест ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2 положительный). Все переболевшие COVID-19 до болезни были практически здоровы, хронические заболевания, патологию сердечно-сосудистой системы отрицали. Пациентов разделили на 3 группы: 1 — без осложнений (с поражением верхних дыхательных путей), 31 пациент, лечились амбулаторно (по данным компьютерной томографии (КТ) поражения легких выявлено не было); 2 — 27 больных, с осложнением двусторонней, полисегментарной, вирусно-бактериальной пневмонией, КТ 1 (до 25% — 16 человек) и КТ 2 (25-50% — 11 пациентов); 3 группа — 19 больных с тяжелым течением, КТ 3-4 (11 человек), КТ 4 (8 пациентов), больные 2 и 3 групп пролечены в моногоспитале. Средний возраст больных 1 группы составил 35,5 [23;46] года, 2 — 36 [27;43,5] лет, 3 — 36,9 [35,2;48] лет. У всех пациентов 2 группы по данным КТ было двустороннее поражение легких, наблюдались умеренные фиброзные и интерстициальные изменения, плевропульмональные спайки, а также периферические уплотнения легочной ткани по типу “матового стекла” неправильной формы. У больных 3 группы на фоне умеренных фиброзных и интерстициальных изменений наблюдаются плотные за счет утолщения междолькового интерстиция и признаков консолидации участки инфильтрации паренхимы. У пациентов в обеих группах в средостении отмечались единичные умеренно увеличенные лимфоузлы. Пациенты 1 группы принимали противовирусные препараты, витамин С, диазолин.

Больные 2 и 3 групп получали антибиотики группы макролидов, цефалоспорины III поколения, антикоагулянты, отхаркивающие и противовирусные препараты. Больным 3 группы также были назначены дезинтоксикационные средства. Кроме того, 17 (58%) пациентам 2 группы и всем больным 3 группы был назначен гидроксихлорохин по схеме. Необходимо отметить, что согласно действующим методическим рекомендациям Министерства Здравоохранения России по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 (версия 11, пересмотр от 07.05.2021), препарат гидроксихлорохин исключен из перечня рекомендуемой терапии на всех стадиях заболевания. Временные рамки проведения данного наблюдательного исследования соответствовали периоду, когда действовали более ранние версии Рекомендаций, включающие разрешение на использование производных хлорохина в составе комбинированной терапии COVID-19.

Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца соответствующего возраста, которые не переносили COVID-19, тест на антитела IgM и IgG к COVID-19 отрицательный.

Выполняли доплер-ЭхоКГ по стандартной методике на аппарате "VIVID E95". Тканевую миокардиальную доплер-ЭхоКГ проводили из апикаль-

ного доступа на уровне двух, четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец митрального, трикуспидального клапанов и сегментов желудочков, рассчитывали следующие индексы: Sm (см/с) — максимальную скорость систолического сокращения миокарда, максимальную скорость первого негативного пика Em (см/с), максимальную скорость второго негативного пика Am (см/с), отношение Em/Am, время изоволюметрического сокращения миокарда IVS (мс), время изоволюметрической релаксации IVR (мс).

Регионарную продольную деформацию и скорость деформации миокарда ЛЖ исследовали методом не-доплеровского режима двухмерной серошкальной деформации. Исследование проводили из верхушечного доступа в позиции по длинной оси, регистрировали миокард ЛЖ с оптимальной визуализацией всех сегментов, с частотой кадров от 50 до 80 в сек, при стабильной регистрации ЭКГ. Четко трассировали эндокард, эпикардальная поверхность трассировалась автоматически. Программа рассчитывала от кадра к кадру смещение картины пятен в пределах зоны интереса на протяжении всего сердечного цикла. После оптимизации зоны интереса программным обеспечением генерировались кривые стрейна для каждого сегмента.

Таблица 1

Данные доплер-ЭхоКГ, ХМ ЭКГ
у пациентов, перенесших COVID-19

Показатели	Контроль, n=22	1 группа, n=31	2 группа, n=27	3 группа, n=19
ТК А, см/с	0,29 [0,27;0,31]	0,33 [0,32;0,41]*	0,41 [0,38;0,48]*,†	0,49 [0,3;0,6]*,†,§
ФКTK Am, см/с	0,13 [0,1;0,14]	0,15 [0,1;0,18]*	0,16 [0,12;0,18]*,†	0,41 [0,38;0,88]*,†,§
ФКTK Em/Am	1,21 [1,09;1,31]	0,91 [0,90;1,36]*	0,8 [0,65;1,06]*,†	0,73 [0,38;0,92]*,†,§
IVS, мс (ПЖ)	67,3 [62,5;72,4]	81,5 [73;82]	82 [72,7;98,5]	92 [71;99,1]*
Диаметр НПВ, мм	17,3 [15,2;20,1]	20,5 [12,4;21,3]	21,9 [15,3;22,4]	26,3 [24,8;27,4]*
ПЖ, мм	27 [22,1;32,3]	29,4 [22,9;33,1]	32,8 [25,3;35,8]	34,2 [28,1;35,1]*,†,§
Инд. объем ПП, мл/м ²	21,3 [18,4;22,8]	21,8 [20,7;24,5]	22,5 [18,9;23,3]	25 [24,1;25,4]*,†,§
Давление в ЛА, мм рт.ст.	27,3 [22,1;32,3]	29,4 [22,9;33,1]	35,8 [25,9;36,8]*	39,7 [28,1;45,2]*,§
ФКМК Em/Am	1,3 [1,2;1,77]	1,36 [1,04;1,7]	1,1 [0,8;1,36]*	0,9 [0,3;1,42]*,†,§
ФКМК Em, см/с	13,3 [9,1;15,4]	12 [10,1;15,18]*	10 [8,12;13,18]*	9,3 [6,42;12,1]*,†,§
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	20,3 [18,5;23,4]	22,5 [20,75;23,5]	22,8 [20,4;24,1]*	24,2 [24,8;26,4]*,§
E/Em	6,13 [5,11;7,14]	6,15 [5,11;7,18]	7,16 [7,12;9,18]*	8,1 [8,42;12,88]*,§
SDNN	136 [122;177]	121 [107;173]*	104 [97;197]*	117 [96;210]*
Lf/Hf	2,57 [2,49;3,6]	3,39 [2,5;4,9]*	5,5 [2,9;6,8]*	4,9 [2,5;6,1]*

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($P < 0,001$), † — достоверность различий по сравнению с 1 группой ($P < 0,001$), § — достоверность различий по сравнению со 2 группой ($P < 0,001$).

Сокращения: ТК А, см/с — поздняя диастолическая скорость транстрикуспидального потока; ФК ТК А, см/с — поздняя диастолическая скорость на латеральном фиброзном кольце трикуспидального клапана; ФКTK Em/Am — отношение диастолических скоростей на латеральном фиброзном кольце трикуспидального клапана; IVS, мс (ПЖ) — время изоволюметрического сокращения на фиброзном кольце трикуспидального клапана; диаметр НПВ, мм — диаметр нижней полой вены; ПЖ, мм — диастолический размер правого желудочка; Инд. объем ПП мл/м² — индексированный объем правого предсердия; давление в ЛА, мм рт.ст. — систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.; ФКМК Em/Am — отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; ФКМК Em, см/с — диастолическая скорость на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; индексированный объем ЛП, мл/м² — индексированный объем левого предсердия; E/Em — давление наполнения левого желудочка; SDNN — общий показатель вариабельности ритма сердца, отражающий все долговременные компоненты и циркадные ритмы, ответственные за вариабельность в течение периода записи; Lf/Hf — отношение мощности спектра вариабельности ритма сердца в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) к мощности спектра вариабельности ритма сердца в диапазоне высоких частот (0,15-0,40 Гц).

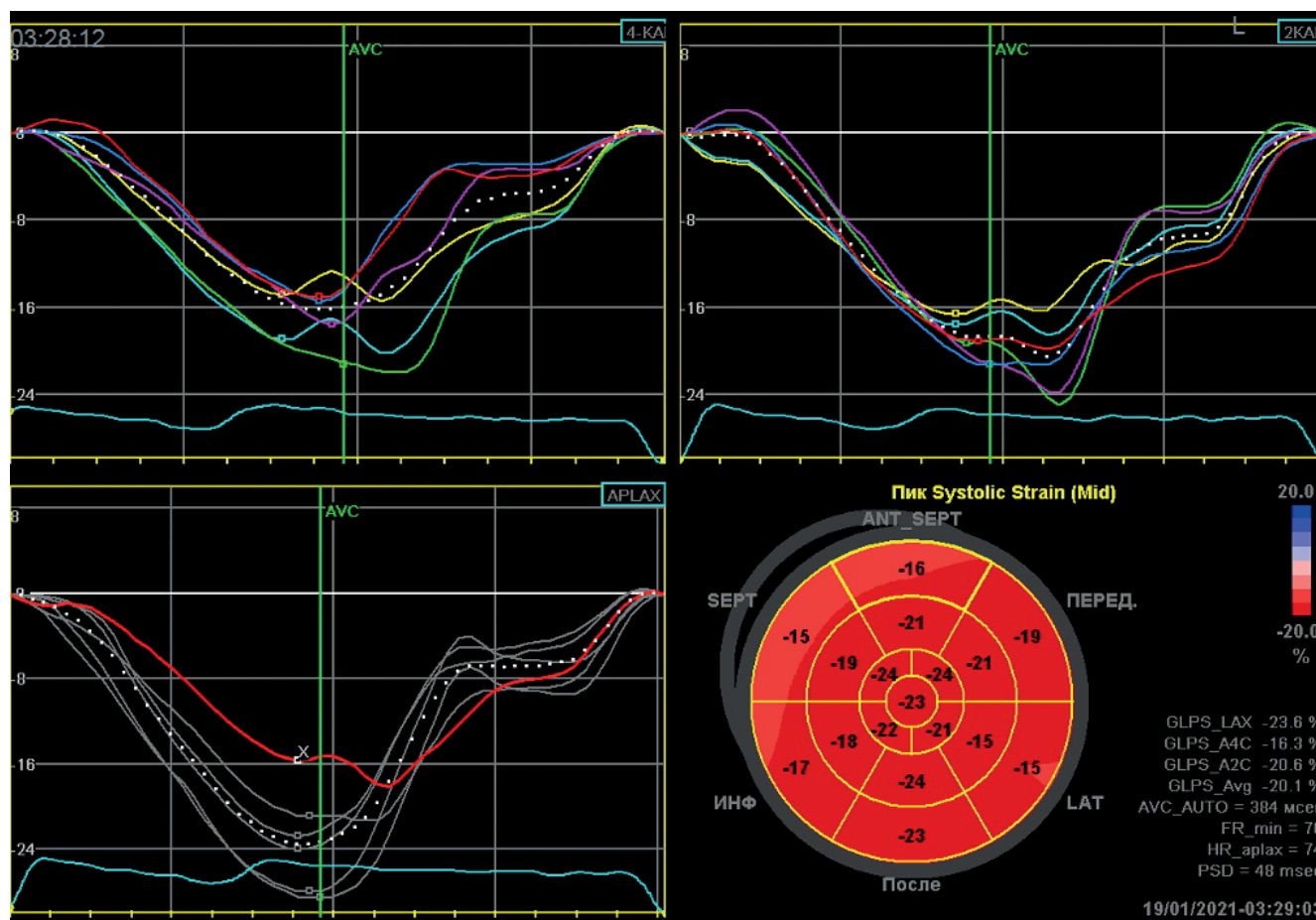


Рис. 1. Регионарная диастолическая деформация в режиме "Bull'sEye" ("бычий глаз") у пациента 1 группы, перенесшего COVID-19. Отчетливо видно снижение регионарной систолической функции в базальном перегородочном, базальном переднеперегородочном и переднем сегментах ЛЖ.

ХМ ЭКГ проводили при помощи комплекса "Astrocard". Анализ показателей вариабельности ритма сердца (BPC) проводился в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества по электростимуляции и электрофизиологии. BPC изучали на основе статистического анализа, полученного при ХМ 24-часовой записи ЭКГ, с расчетом следующих показателей: 1) временных: средней частоты сокращений сердца в 1 мин, стандартного отклонения от средней продолжительности синусовых интервалов RR (SDNN), среднего стандартного отклонения RR всех 5-минутных фрагментов записи (SDANN), средней стандартных отклонений от средних значений длительности интервалов RR всех 5-минутных участков записи ЭКГ (индекс SDNN), среднеквадратического отклонения средней суммы квадратов различий между продолжительностью соседних интервалов RR (RMSSD), процента последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс (pNN50); 2) спектральных, полученных с помощью быстрого преобразования Фурье: мощности спектра BPC в диапазоне высоких частот (0,15-0,40 Гц) — HF, мощности спектра BPC в диа-

пазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) — LF, отношения LF/HF. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Потенциальные ограничения исследования отсутствуют.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10,0. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы непараметрической статистики. Различия между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При обследовании через 98 [92;103] дней после постановки диагноза COVID-19 практически у всех

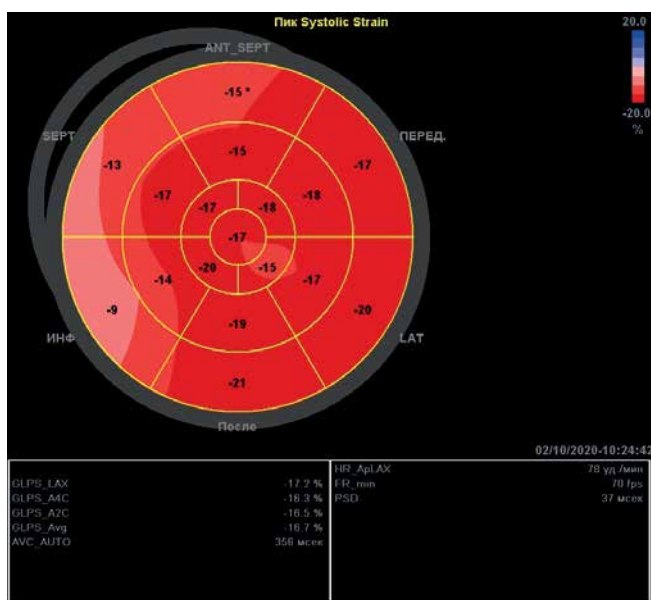


Рис. 2. Регионарная диастолическая деформация в режиме "Bull's Eye" ("бычий глаз") у пациента 3 группы, перенесшего COVID-19. Отчетливо видно снижение регионарной систолической функции в базальном и среднем перегородочных, базальном переднеперегородочном и базальном переднем сегментах ЛЖ.

больных с легким течением 26 (83,8%), умеренной тяжестью 24 (89%) и тяжелым течением 18 (94,7%) были жалобы на астенический синдром, усталость, снижение работоспособности, нарушение сна. Боли в области сердца отмечали 4 (13%) пациента 1 группы, 9 (33,3%) больных 2 группы и 11 (57%) 3 группы, одышка смешанного характера была установлена у 7 (22,5%), 14 (51,8%) и 12 (63%) пациентов, соответственно. Сердцебиение, перебои в работе сердца беспокоили 3 (9,6%) больных, перенесших заболевания в легкой степени, 10 (37%) пациентов со средней степенью и 15 (78%) больных с тяжелым течением. Артериальная гипертензия выявлена у 4 (12,9%) больных 1 группы, 4 (14,8%) пациентов 2 группы и 9 (47%) 3 группы.

По данным ЭхоКГ пиковая поздняя диастолическая скорость (A) на трикуспидальном клапане, а также поздняя диастолическая скорость на фиброзном кольце трикуспидального клапана (Am) во всех группах увеличивались, а отношение Em/Am, напротив, снижалось в зависимости от тяжести заболевания (табл. 1) ($P < 0,001$). Время изоволюметрического сокращения правого желудочка (ПЖ) и диаметр нижней полой вены были выше у пациентов в 3 группе в отличие от параметров контрольной группы. Отмечалось увеличение размеров ПЖ и предсердия у больных с тяжелой стадией заболевания в сравнении с показателями изученных групп. Систолическое давление в легочной артерии у пациентов 2 и 3 групп было выше по сравнению с контрольной группой, наибольшее значение бы-

ло у пациентов с тяжелой стадией заболевания и составило 39,7 [28,1;45,2] мм рт.ст. Установленные изменения позволяют предположить нарушение диастолической функции ПЖ у больных, перенесших COVID-19, причем данные нарушения усиливались при увеличении тяжести заболевания. У больных с тяжелым течением также выявлено увеличение правых отделов сердца, нижней полой вены и повышение давления в легочной артерии.

При изучении диастолической функции ЛЖ методом тканевого доплеровского исследования у пациентов 2 и 3 групп было выявлено снижение отношения Em/Am и пиковой диастолической скорости на фиброзном кольце митрального клапана Em в сравнении с контрольной группой, причем более выраженные изменения установлены у пациентов с тяжелым течением заболевания. Кроме того, у больных с умеренной и тяжелой стадией увеличивался объем левого предсердия, а также конечное диастолическое давление в ЛЖ (E/Em), данные нарушения были наибольшими у больных с тяжелым течением заболевания (табл. 1) ($P < 0,001$). Таким образом, у больных с умеренным и тяжелым течением заболевания формируется нарушение диастолической функции ЛЖ, более выраженные изменения регистрируются у пациентов, перенесших COVID-19 тяжелой степени выраженности.

У 4 (19,9%) пациентов 1 группы, у 7 (22%) больных 2 группы и 5 (26,3%) 3 группы отмечалось вовлечение в воспалительный процесс перикарда: по данным ЭхоКГ было выявлено незначительное количество свободной жидкости в полости перикарда. Кроме того, у 3 (11%) больных со средне-тяжелым и 3 (15,7%) пациентов с тяжелым течением отмечалось уплотнение листков перикарда преимущественно за задней стенкой ЛЖ.

Изучая продольную деформацию миокарда ЛЖ методом Speckle Tracking, отмечалось снижение регионарной скорости в базальных сегментах ЛЖ — перегородочном, переднеперегородочном и заднем у пациентов в исследуемых группах в сравнении с контролем. Причем у больных с умеренным и тяжелым течением заболевания данный показатель был ниже чем у пациентов с легкой стадией, $P < 0,001$. У больных 2 и 3 групп также выявлено уменьшение регионарной скорости в базальном сегменте нижней стенки, в средних сегментах (перегородочном, переднеперегородочном, переднем, боковом и заднем) ЛЖ в отличие от параметров контрольной группы. Кроме того, во 2 и 3 группах снижалась регионарная скорость в верхушечных сегментах передней и боковой стенок ЛЖ. У пациентов с тяжелым течением отмечается уменьшение регионарной скорости в среднем сегменте нижней стенки, снижается глобальная систолическая функция ЛЖ в сравнении с контрольной

Таблица 2

**Показатели продольной деформации ЛЖ
у больных после перенесенной COVID-19 (в %)**

Сегменты	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
Перегородочные сегменты				
Базальный	-21 [19;24,5]	-17 [16;20]*	-16,5 [14;19,7]*,†	-15,9 [14,5;18,8]*,†
Средний	-21 [19;22]	-21 [15;23]	-14,5 [12,7;17,2]*	-16 [14,7;18,5]*
Переднеперегородочные сегменты				
Базальный	-21 [19,5;23]	-17 [16;19]*	-16,5 [16;19,7]*,†	-16,3 [15,1;21,7]*,†
Средний	-21 [19;22]	-18 [21;21,05]	-14,5 [11,7;18]*	-15,4 [14,1;20,1]*
Передние сегменты				
Базальный	-22 [19,3;24,6]	-22 [17;23]	-18,5 [14,7;20,2]*	-16,8 [15,3;20]*
Средний	-22 [19,1;25,5]	-24 [18;25,3]	-17,5 [17,2;19,7]*	-17,2 [15,3;19,1]*
Верхушечный	-23 [19,5;24,5]	-21 [20;23]	-17,5 [17,2;19]*	-17,8 [13,5;19,5]*
Боковые сегменты				
Средний	-21 [19;24]	-17 [20;21]	-13 [10,5;14,7]*	-13 [12;17]*
Верхушечный	-22 [19,4;23]	-18,3 [17,3;22,4]	-16 [15,5;19,7]*	-13,8 [12,3;17,9]*
Задние сегменты				
Базальный	-18 [17;21]	-17,2 [16;20]*	-15,4 [15;20,7]*,†	-15 [14,5;21]*,†
Средний	-20 [18,5;21]	-18 [16;19]	-16 [13,2;18,7]*	-15,4 [13,8;19,2]*
Нижние сегменты				
Базальный	-20 [18,4;21]	-18 [16;22,5]	-16 [13,3;18,9]*	-17 [14;19]*
Средний	-21 [19;24]	-21,4 [17;21,8]	-18,3 [10,5;18,9]	-17 [12,5;22]*,†
Avg	-21 [19,6;22,5]	-20,8 [18,1;21,9]	-21 [20,8;22,1]	-17,75 [14,6;19,4]*,†

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($P < 0,001$), † — достоверность различий по сравнению с 1 группой ($P < 0,001$).

Сокращение: Avg — глобальный систолический стрейн.

и 1 группой (рис. 1, 2, табл. 2). Согласно рекомендациям Американского общества, ЭхоКГ выявленные участки со сниженными регионарными скоростями соответствуют территории кровоснабжения передней межжелудочковой ветви и правой коронарной артерии и, возможно, свидетельствуют о нарушении регионарной функции ЛЖ, что является маркером ишемии миокарда. У пациентов с тяжелым течением снижалась не только регионарная скорость, но и глобальная систолическая функция ЛЖ.

По данным ХМ ЭКГ у больных 2 и 3 групп нарушения ритма и проводимости сердца были представлены чаще всего наджелудочковой экстрасистолией (у 15 (55%) и 13 (68,4%) больных, соответственно), желудочковой экстрасистолией (у 8 (29,6%) и 11 (57,8%) пациентов, соответственно), мерцательной аритмией (у 1 (3,7%) и 2 (10%) больных, соответственно), неустойчивой наджелудочковой тахикардией (2 (7%) и 6 (31,5%), соответственно), у некоторых пациентов установлено удлинение интервала QT (у 2 (7%) и 6 (31,5%), соответственно). Кроме того, в этих группах отмечалось снижение показателя общей ВРС SDNN, повышение Lf/Hf, что, вероятно, свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела ВНС (табл. 1). У пациентов 1 группы выявлена наджелудочковая (6 (19,3%)) и желудочко-

вая (3 (9,6%)) экстрасистолия, неустойчивая наджелудочковая тахикардия (3 (9,6%)).

При проведении анализа корреляционных взаимосвязей между параметром активности коронавируса (+) РНК и структурно-функциональными показателями миокарда, было установлено, что (+) РНК коррелировал с отношением пиковых диастолических скоростей на фиброзном кольце трикуспидального клапана Em/Am ($r=0,75$, $P < 0,001$), давлением в легочной артерии ($r=0,60$, $P < 0,001$) и глобальным систолическим стрейном ЛЖ ($r=0,54$, $P < 0,001$). Учитывая эти данные, можно предположить, что активность коронавируса способствует нарушению структуры и функции сердца с повышением давления в легочной артерии.

Обсуждение

Таким образом, через 3 мес. после постановки диагноза COVID-19 сердечно-сосудистые нарушения были выявлены у 22 (71%) пациентов легкой степени, у 25 (93%) больных средней степени тяжести и у 18 (95%) пациентов с тяжелым течением заболевания. Возможно, после проникновения вируса в верхние дыхательные пути у пациентов с легким течением заболевания возникает ранний ответ иммунной системы на возбудитель. Сильная иммунная реакция сдерживает инфекцию, однако по-

ражение сердца все же возникает, что проявляется снижением отношения диастолических скоростей на фиброзном кольце трикуспидального клапана, повышением поздней диастолической скорости транстрикуспидального потока. Кроме того, в этой группе отмечается снижение скоростей регионарной деформации миокарда базальных сегментов перегородочной, переднеперегородочной области, задней стенки ЛЖ, а также нарушение ритма сердца и наличие признаков перенесенного перикардита. У больных со средней степенью тяжести помимо вышеперечисленных изменений выявлено больше сегментов со снижением регионарной скорости деформации миокарда, помимо базальных снижаются скорости в медиальных сегментах ЛЖ, отмечается нарушение диастолы ПЖ и повышается давление в легочной артерии. Более выраженные структурно-функциональные нарушения сердца были выявлены у больных с тяжелым течением, отмечено больше сегментов со снижением регионарной скорости деформации миокарда, помимо базальных уменьшаются скорости в медиальных и в верхушечных сегментах ЛЖ, а также снижалась глобальная продольная деформация ЛЖ. Выявлены признаки нарушения диастолической функции не только ПЖ, но и ЛЖ, а также были увеличены ПЖ и предсердие, нижняя полая вена, и повышалось давление в легочной артерии.

Таким образом, чем тяжелее протекает заболевание, тем больше сегментов ЛЖ поражается, причем чаще всего — сегменты межжелудочковой перегородки. Следует отметить, что углубленная оценка функции сердца может являться сильным предиктором стабильной ишемии миокарда. Возможно, данные нарушения происходят в результате эндотелиальной дисфункции и поражения мелких коронарных сосудов [1-4, 10], активации факторов воспаления цитокинами и иммунными комплексами, а также вследствие воздействия вирусов на кардиомиоциты с формированием фиброза [5, 11], что может проявляться повышенной жесткостью и нарушением диастолической функции ЛЖ с ослаблением его регионарной и глобальной сократительной способности.

Литература/References

1. Wei ZY, Qian HY. Myocardial injury in patients with COVID-19 pneumonia. *Zhonghua XinXue GuanBing ZaZhi*. 2020;48(0):E006. doi:10.3760/cma.j.issn.cn112148-20200220-00106.
2. He XW, Lai JS, Cheng J, et al. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients. *Zhonghua XinXue GuanBing ZaZhi*. 2020;48(6):456-60. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137.
3. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
4. Bubnova MG, Shlyakho EV, Aronov DM, et al. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology*.

Изученные корреляционные взаимосвязи, установленные между (+) РНК вируса и отношением диастолических скоростей на фиброзном кольце трикуспидального клапана, давлением в легочной артерии и глобальным систолическим стрейном ЛЖ, могут подтверждать прямое токсическое влияние вирусов на миокард с нарушением его структуры и функции.

Кроме того, снижение вагусного контроля, нарушение метаболизма миокарда, повышенная его жесткость способствуют возникновению нарушения ритма и проводимости сердца, в происхождении которых немаловажную роль может играть и применение для лечения токсичных препаратов, таких как гидроксихлорохин, противовирусных средств, некоторых антибиотиков, вызывающих удлинение интервала QT с развитием желудочковых аритмий [1, 5, 6].

Заключение

Поражение сердечно-сосудистой системы через 3 мес. после перенесенной COVID-19 выявлено у 71% пациентов легкой степени, 93% средней и 95% тяжелой степени, которые характеризовались: снижением скоростей регионарной деформации миокарда в базальных сегментах ЛЖ, наличием признаков перенесенного перикардита, а также различными нарушениями ритма сердца. У больных средней степени тяжести данные изменения были более выражены и сопровождалось дополнительно снижением сегментарной скорости в медиальных сегментах ЛЖ, отмечалось нарушение диастолы ПЖ и повышалось давление в легочной артерии. У пациентов тяжелой степени, кроме вышеперечисленных изменений, формировалась дилатация правых отделов сердца, нижней полой вены, нарушалась диастолическая функция ЛЖ и снижалась его глобальная систолическая функция. Учитывая эти данные, для своевременной диагностики постковидного синдрома всем больным после перенесенной COVID-19 рекомендуется проведение ЭхоКГ, ХМ ЭКГ.

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

7. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
8. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. doi:10.1136/bmj.n693 (Published 31 March 2021).
9. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
10. Kogan EA, Berezovskiy YuS, Blagova OV, et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologia*. 2020;60(7):4-10. (In Russ.) Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020;60(7):4-10. doi:10.18087/cardio.2020.7.n1209.
11. Krishnamoorthy P, Croft LB, Ro R, et al. Biventricular strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19: findings and possible prognostic implications. *Future Cardiology*. 2020;17(4). doi:10.2217/fca-2020-0100.
12. Szekeely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020;142(4):342-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971.
13. Fend C. The real cause of post-COVID myocarditis is anxiety: MedPage <https://www.medpagetoday.com/> (8 September 2020).
14. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020;e203551. doi:10.1001/jamacardio.2020.3551.
15. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;e203557. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557.

Алгоритм отбора предикторов и прогнозирование фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

Гельцер Б. И.¹, Шахгельдян К. И.^{1,2}, Рублев В. Ю.¹, Щеглов Б. О.¹, Кокарев Е. А.³

Цель. Разработка алгоритма отбора предикторов и моделей прогнозирования фибрилляции предсердий (ФП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование по данным 886 историй болезни пациентов с ИБС в возрасте от 35 до 81 года с медианой 63 года, которым выполнялось изолированное КШ в условиях искусственного кровообращения. Из исследования были исключены 85 больных с ФП в анамнезе. Было выделено 2 группы лиц, первую из которых составили 153 (19,1%) больных с впервые зарегистрированными пароксизмами ФП, вторую — 648 (80,9%) больных без нарушения сердечного ритма. Дооперационный клинико-функциональный статус оценивали с помощью 100 факторов. Для обработки и анализа данных использовали методы хи-квадрат, Фишера, Манна-Уитни, однофакторную логистическую регрессию (ЛР), а для разработки прогностических моделей — многофакторную ЛР и искусственные нейронные сети (ИНС). Границы прогностически значимых диапазонов потенциальных предикторов определяли путем пошаговой оценки отношения шансов и p-value. Точность моделей оценивали по 4 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность, специфичность и точность.

Результаты. Комплексный анализ показателей дооперационного статуса больных позволил выделить 11 факторов с наибольшим предиктивным потенциалом, линейно и нелинейно связанных с развитием послеоперационной ФП (ПоФП). К ним относились возраст (55-74 года для мужчин и 60-78 лет — для женщин), передне-задний и верхне-нижний размеры левого предсердия, поперечный и продольный размеры правого предсердия, недостаточность трикуспидального клапана, конечный систолический размер левого желудочка >49 мм, RR 1000-1100 мс, PQ 170-210 мс, QRS 50-80 мс, QT (>420 мс для мужчин и >440 мс — для женщин) и хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса 45-60%. Метрики лучшей прогностической модели ИНС составили по AUC 0,75, специфичности 0,73, чувствительности 0,74 и точности 0,73. Значения большинства показателей лучшей модели на основе многофакторной ЛР были ниже (0,75; 0,7; 0,68 и 0,7, соответственно).

Заключение. Разработанный алгоритм отбора предикторов позволил верифицировать их прогностически значимые числовые диапазоны и весовые коэффициенты, характеризующие степень влияния на развитие ПоФП. Прогностическая модель на основе ИНС обладает более высокой точностью по сравнению с многофакторной ЛР.

Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, предикторы, прогностические модели, искусственные нейронные сети.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131 и № 19-29-01077.

¹ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, Приморский край, о. Русский, пос. Аякс; ²ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, институт информационных технологий, Владивосток; ³ГБУЗ Приморская Краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Россия.

Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор департамента клинической медицины школы медицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Шахгельдян К. И. — д.т.н., профессор, зав. лабораторией анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении школы медицины, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Рублев В. Ю.* — аспирант школы медицины, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-7620-4454, Щеглов Б. О. — аспирант школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-2262-1831, Кокарев Е. А. — к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-8726-0491.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dr.rublev.v@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИНС — искусственная нейронная сеть, КСР — конечный систолический размер, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛР — логистическая регрессия, НТК — недостаточность трикуспидального клапана, ОШ — отношение шансов, ПоФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ПП — правое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭИБ — электронные истории болезни, AUC — площадь под ROC-кривой.

Рукопись получена 25.05.2021

Рецензия получена 16.06.2021

Принята к публикации 03.07.2021



Для цитирования: Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю., Щеглов Б. О., Кокарев Е. А. Алгоритм отбора предикторов и прогнозирование фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4522. doi:10.15829/1560-4071-2021-4522

Algorithm for selecting predictors and prognosis of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting

Geltser B. I.¹, Shakhgelyan K. I.^{1,2}, Rublev V. Yu.¹, Shcheglov B. O.¹, Kokarev E. A.³

Aim. To develop an algorithm for selecting predictors and prognosis of atrial fibrillation (AF) in patients with coronary artery disease (CAD) after coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. This retrospective study included 886 case histories of patients with CAD aged 35 to 81 years (median age, 63 years; 95% confidence interval [63; 64]), who underwent isolated CABG under cardiopulmonary bypass. Eighty-five patients with prior AF were excluded from the study. Two groups of persons were identified, the first of which consisted of 153 (19,1%) patients with newly recorded AF episodes, the second — 648 (80,9%) patients without cardiac

arrhythmias. Preoperative clinical and functional status was assessed using 100 factors. Chi-squared, Fisher, and Mann-Whitney tests, as well as univariate logistic regression (LR) were used for data processing and analysis. Multivariate LR and artificial neural networks (ANN) were used to develop predictive models. The boundaries of significant ranges of potential predictors were determined by stepwise assessment of the odds ratio and p-value. The model accuracy was assessed using 4 metrics: area under the ROC-curve (AUC), sensitivity, specificity, and accuracy.

Results. A comprehensive analysis of preoperative status of patients made it possible to identify 11 factors with the highest predictive potential, linearly and

nonlinearly associated with postoperative AF (PAF). These included age (55-74 years for men and 60-78 years for women), anteroposterior and superior-inferior left atrial dimensions, transverse and longitudinal right atrial dimensions, tricuspid valve regurgitation, left ventricular end systolic dimension >49 mm, RR length of 1000-1100 ms, PQ length of 170-210 ms, QRS length of 50-80 ms, QT >420 ms for men and >440 ms for women, and heart failure with ejection fraction of 45-60%. The metrics of the best predictive ANN model were as follows: AUC — 0,75, specificity — 0,73, sensitivity — 0,74, and accuracy — 0,73. These values in best model based on multivariate LR were lower (0,75; 0,7; 0,68 and 0,7, respectively).

Conclusion. The developed algorithm for selecting predictors made it possible to verify significant predictive ranges and weight coefficients characterizing their influence on PAF development. The predictive model based on ANN has a higher accuracy than multivariate HR.

Keywords: postoperative atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting, predictors, predictive models, artificial neural networks.

Relationships and Activities. This work was supported by Russian Foundation for Basic Research grants within the research projects № 18-29-03131 and № 19-29-01077.

¹Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Primorsky Krai, Russky Island, Ajax; ²Vladivostok State University of Economics and Service, Institute of Information Technologies, Vladivostok; ³Primorsky Regional Clinical Hospital № 1, Vladivostok, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Shakhgeldyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Rublev V. Yu.* ORCID: 0000-0001-7620-4454, Shcheglov B. O. ORCID: 0000-0002-2262-1831, Kokarev E. A. ORCID: 0000-0002-8726-0491.

*Corresponding author:
dr.rublev.v@gmail.com

Received: 25.05.2021 **Revision Received:** 16.06.2021 **Accepted:** 03.07.2021

For citation: Geltser B. I., Shakhgeldyan K. I., Rublev V. Yu., Shcheglov B. O., Kokarev E. A. Algorithm for selecting predictors and prognosis of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4522. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4522

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПоФП) относится к наиболее частым осложнениям кардиохирургических вмешательств и фиксируется у 35-40% больных [1-3]. Несмотря на разработку многочисленных профилактических стратегий за последние несколько десятилетий, частота развития этой аритмии существенно не изменилась [4, 5]. Негативные последствия ПоФП ассоциированы прежде всего с 4-кратным повышением риска развития асистолии, ишемического инсульта, кровотечений, острой почечной недостаточности, а также 2-кратным повышением смертности на 30-дневном и 6-мес. горизонтах наблюдений [6]. Несмотря на отсутствие универсальной патофизиологической концепции, описывающей единый механизм развития ПоФП, предполагается, что в ее основе лежит комбинация альтерирующих факторов местного и системного воспаления. Для верификации степени риска развития ПоФП в различных исследованиях анализировался широкий спектр потенциальных периоперационных предикторов [4, 6, 7]. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ) чаще всего в роли предикторов ПоФП выступали следующие факторы: возраст старше 65 лет, мужской пол, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², стенокардия III-IV функционального класса (ФК), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе и наличие клапанных пороков сердца [8, 9]. В отдельных исследованиях в качестве предикторов ПоФП были верифицированы индикаторы системной воспалительной реакции (провоспалительные цитокины, С-реактивный белок, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов,

тромбоцитов и лимфоцитов, уровень скорости оседания эритроцитов и др.), что иллюстрировалось наличием их взаимосвязей с вероятностью развития аритмии [10]. На основе методов математической статистики был разработан ряд прогностических шкал, в которых для оценки вероятности развития ПоФП были использованы предикторы, характеризующие предоперационный статус больных: POAF (Post-operative atrial fibrillation), Koles и PAFAC (Predictors of AF After CABG) [11-13]. Кроме того, в ряде работ прогнозирование ПоФП осуществлялось по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, клинические показатели которых (женский пол, возраст, АГ и др.) были линейно ассоциированы с вероятностью ее развития [14]. Вместе с тем, несмотря на значительное количество публикаций, в которых анализируется предиктивный потенциал факторов риска ПоФП, до настоящего времени унифицированные клинические шкалы для ее прогнозирования не разработаны.

В последние годы для реализации прогностических исследований в клинической и превентивной кардиологии все шире используются методы машинного обучения, в т.ч. искусственные нейронные сети (ИНС) [15]. Прогностические модели на основе ИНС демонстрируют более высокую точность по сравнению с традиционными статистическими методами [16]. Их применение позволяет не только автоматизировать обработку и анализ больших данных, но и выявлять на этой основе скрытые или неочевидные закономерности, а также извлекать новые знания, необходимые для стратификации рисков неблагоприятных событий.

Цель исследования состояла в разработке алгоритма отбора предикторов и прогнозировании ПоФП у больных ИБС после КШ.

Материал и методы

Выполнено ретроспективное исследование, для реализации которого были получены данные из электронных историй болезни (ЭИБ) 886 больных ИБС (181 женщина и 685 мужчин) в возрасте от 35 до 81 года с медианой (МЕ) 63 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) [63; 64], которым выполнялось изолированное КШ в условиях искусственного кровообращения в период с 2008 по 2019гг на базе кардиохирургического отделения ГБУЗ “Приморская краевая клиническая больница № 1” г. Владивостока. Все больные до КШ получали стандартную медикаментозную терапию ИБС (продолжительные нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, фиксированные комбинации). Из исследования были исключены больные с любой формой фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе. Общее количество таких больных составило 85 человек, у 25 из которых до проведения КШ фиксировалась пароксизмальная форма ФП, у 21 — персистирующая, у 39 — хроническая. Таким образом, набор данных был представлен результатами обследования 801 больного ИБС. Верификация ПоФП осуществлялась по результатам непрерывного мониторингирования электрокардиограммы в течение не <96 ч после КШ. Среди обследованной когорты было выделено 2 группы лиц. В первую из них вошли 153 (19,1%) больных, у которых в послеоперационном периоде были зарегистрированы пароксизмы ФП, во вторую — 648 (80,9%) больных без нарушений сердечного ритма. Дооперационный уровень электролитов в крови (К, Na, Са) в группах сравнения не различался и был исключен из дальнейшего анализа. Госпитальная летальность в первой группе составила 9,8% (15 пациентов), а во второй — 4,6% (30 пациентов). Причиной смерти у 12 больных первой группы был интра- и послеоперационный ИМ, в остальных случаях исходы были связаны с развитием панкреонекроза (1), субарахноидального кровоизлияния (1) и медиастинита (1). Во второй группе у 24 пациентов установленной причиной смерти был послеоперационный ИМ, у 6 — острая почечная недостаточность.

Дизайн нашего исследования соответствовал концепции скрининговой системы EuroSCOREII, в которой выделение предикторов для прогнозирования конечной точки осуществляется по результатам анализа дооперационного клинико-функционального статуса больных. Последний оценивали с помощью 100 факторов, основные из которых представлены в таблице 1. Для обработки и анализа сведения из ЭИБ были преобразованы в набор данных. Отсутствующие в ЭИБ значения отдельных показателей дополнялись информацией, полученной из архива историй болезни на бумажных носителях.

Эхокардиографические измерения проводились на аппарате GE “Vivid-7” согласно стандартному протоколу [17]. Определяли индексированный к площади тела объем левого предсердия (ЛП) методом PE (prolate ellipse) по формуле: $(LA1 \times LA2 \times LA3) \times 0,523$, где LA1 — его медиально-латеральный размер; LA2 — передне-задний, LA3 — верхне-нижний, 0,523 — константа [18], а также продольный (RA1) и поперечный (RA2) размеры правого предсердия (ПП). В процессе статистической обработки данных у всех больных рассчитывали ИМТ, а также эхокардиографические индикаторы гипертрофии левого желудочка (ЛЖ): индекс относительной толщины задней стенки ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Для исключения влияния гендерного фактора ИММЛЖ нормировали на верхнюю границу его референсных значений, ассоциированных с полом: 115 г/м^2 — для мужчин и 95 г/м^2 — для женщин с вычислением относительного ИММЛЖ [19]. Конечная точка исследования была представлена ПоФП в форме категориального бинарного признака (“отсутствие” или “развитие”). Входные признаки — подгруппа потенциальных предикторов выражалась в форме непрерывных и категориальных переменных. Для обработки и анализа данных использовали методы статистического анализа и машинного обучения. Первые из них были представлены тестами Хи-квадрат, Фишера, Манна-Уитни и однофакторной логистической регрессией (ЛР) с расчетом весовых коэффициентов. Вторые — многофакторной ЛР и ИНС. Архитектура ИНС подбиралась путем максимизации площади под ROC-кривой (AUC) и состояла из двух скрытых слоев по 90 и 80 нейронов в каждом. В качестве функции активации ИНС использовался “sigmoid”. Точность моделей оценивали по 4 метрикам качества: AUC, чувствительность (Sen), специфичность (Spec) и точность (Acc). Разработка моделей включала процедуру кросс-валидации методом k-блоков. Модели были разработаны на обучающей выборке (9/10) пациентов и верифицированы на тестовой (1/10).

Исследование включало 4 этапа. На первом из них применяли статистический анализ, с помощью которого проводили межгрупповые сравнения потенциальных предикторов ПоФП. Для непрерывных переменных использовали тест Манна-Уитни, т.к. предварительная оценка близости данных к нормальному распределению методом Шапиро-Уилка показала отрицательный результат. Для сравнения категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат, а для оценки отношения шансов (ОШ) и их ДИ — точный тест Фишера. На втором этапе с помощью данных методов определяли границы значений анализируемых факторов с наилучшим предиктивным потенциалом. Данная процедура включала проверку гипотез о равенстве распре-

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных

Показатели	Объем выборки	1 группа, n=153	2 группа, n=648	ОШ, 95% ДИ	p-value
Возраст, лет	801	64 [63; 66]	63 [62; 64]		0,00076
Женский пол, абс./%	801	39 (25,5%)	134 (20,7%)	1,3 [0,86; 1,97]	0,23
ИМТ, кг/м ²	708	27,7 [26,8; 29,1]	28,2 [27,7; 28,7]		0,64
ХСН III-IV ФК, абс. (%)	790	38 (24,8%)	91 (14%)	2 [1,3; 3]	0,0023
ИМ в анамнезе, абс. (%)	774	30 (19,6%)	122 (18,8%)	1,04 [0,66; 1,6]	0,96
АГ, абс. (%)	797	146 (95,4%)	590 (91%)	1,88 [0,89; 4,6]	0,15
ФВ, %	783	59 [57; 60]	60 [60; 60]		0,039
ОИММЛЖ, %	641	1,04 [0,99; 1,11]	1,01 [0,98; 1,03]		0,07
ИОТ, отн. ед.	731	0,42 [0,4; 0,43]	0,42 [0,41; 0,42]		0,91
КСР ЛЖ, мм	733	350 [330; 360]	340 [330; 350]		0,037
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	726	25 [25; 25]	25 [24; 25]		0,72
Аортальный стеноз, абс. (%)	801	6 (3,9%)	21 (3,2%)	1,2 [0,44; 3]	0,86
НТК, абс. (%)	801	34 (22,2%)	79 (12,2%)	2 [1,3; 3,2]	0,002
НМК, абс. (%)	801	61 (40%)	227 (35%)	1,2 [0,85; 1,8]	0,303
НАК, абс. (%)	801	16 (10,5%)	61 (9,4%)	1,13 [0,6; 2]	0,81
LA1, мм	734	38 [38; 40]	40 [39; 40]		0,2
LA2, мм	734	41 [40; 42]	39 [39; 40]		0,026
LA3, мм	734	38 [37; 39]	37 [36; 37]		0,013
LA2×LA3, мм ²	734	160 [147; 168]	144 [141; 148]		0,011
Индекс объема ЛП, мл/м ²	734	32,6 [30,6; 34,3]	30,5 [29,3; 31,5]		0,15
RA1, мм	734	39,5 [3,9; 40]	37 [36; 37]		0,00007
RA2, мм	734	43 [41; 43]	39 [38; 40]		0,00003
RA1×RA2, мм ²	734	164 [160; 176]	144 [140; 148]		0,000012
P, мс	801	100 [100; 100]	100 [100; 100]		0,12
PQ, мс	801	160 [150; 160]	150 [140; 150]		0,1
QRS, мс	801	80 [80; 100]	100 [80; 100]		0,0019
RR, мс	761	936,5 [909; 1000]	920 [882,4; 950]		0,22
QT, мс	761	400 [400; 410]	400 [380; 400]		0,00012
Клиренс креатинина, мкмоль/л	633	73,1 [67,2; 78,1]	74 [71,7; 76,6]		0,49
ХБП, абс. (%)	801	17 (11,1%)	62 (9,6%)	1,2 [0,65; 2,1]	0,67
ХОБЛ, абс. (%)	801	18 (11,8%)	68 (10,6%)	1,13 [0,63; 1,92]	0,8
СД, абс. (%)	801	37 (24,2%)	153 (23,6%)	1 [0,7; 1,6]	0,96
Ранее перенесенный инсульт	801	10 (6,5%)	41 (6,3%)	1 [0,48; 2]	1

Примечание: ОШ рассчитывались только для категориальных признаков.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — систолическое и диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИОТ — индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОИММЛЖ — относительный индекс массы миокарда левого желудочка, НАК — недостаточность аортального клапана, НМК — недостаточность митрального клапана, НТК — недостаточность трикуспидального клапана, ОШ — отношение шансов, ПП — правое предсердие, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, LA1 — медиально-латеральный размер левого предсердия, LA2 — передне-задний размер левого предсердия, LA3 — верхне-нижний размер левого предсердия, RA1 — продольный размер правого предсердия, RA2 — поперечный размер правого предсердия.

лений признаков в группах сравнения. Выделение прогностически значимых диапазонов осуществляли с шагом тестирования 0,05-0,1 усл. ед. для различных показателей. Критериям отбора соответствовали границы значений факторов, p-value которых имели минимальную, а ОШ — максимальную величину. На третьем этапе исследования по нормированным признакам с помощью однофакторной ЛР определяли весовые коэффициенты, соответствующие значимости влияния отдельных признаков на развитие

ПоФП. На четвертом этапе были разработаны многофакторные модели на основе ЛР и ИНС, структура которых пошагово дополнялась потенциальными предикторами ПоФП с оценкой метрик качества. При увеличении значений последних считали, что включенный в модель показатель может рассматриваться в качестве предиктора ПоФП. Обработка и анализ данных выполнялись на языке R в среде R-studio и языке Python с помощью пакетов keras и tensorflow.

Таблица 2

Границы значений факторов риска ПоФП с наилучшим предиктивным потенциалом

	1 группа, n=153	2 группа, n=648	ОШ, 95% ДИ	p-value
Возраст, лет	142 (92,8%)	511 (78,9%)	3,4 [1,9; 6,9]	0,0001
М 55-74				
Ж 60-78				
ФВ, % 45-60%	81 (52,9%)	268 (41,4%)	1,68 [1,17; 2,42]	0,0058
КСР >49 мм	7 (4,6%)	11 (1,7%)	2,9 [1,05; 7,7]	0,049
LA2×LA3 >160 мм ²	67 (43,8%)	191 (29,5%)	2,1 [1,4; 3]	0,0002
RA1×RA2 >150 мм ²	92 (60%)	269 (41,5%)	2,5 [1,7; 3,8]	<0,0001
PQ 170-210 мс	38 (24,8%)	47 (7,3%)	2,2 [2,6; 6,8]	0,0004
QRS 50-80 мс	88 (57,5%)	303 (46,8%)	1,53 [2,2; 14,4]	0,021
RR 1000-1100 мс	70 (45,8%)	175 (27%)	2 [1,4; 2,9]	0,00033
QT, мс	45 (30,8%)	100 (16,3%)	2,3 [1,5; 3,5]	0,00013
М >420 мс				
Ж >440 мс				

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, Ж — женщины, М — мужчины, ОШ — отношение шансов, ФВ — фракция выброса, LA2 — передне-задний размер левого предсердия, LA3 — верхне-нижний размер левого предсердия, RA1 — продольный размер правого предсердия, RA2 — поперечный размер правого предсердия, КСР — конечный систолический размер.

Результаты

Сравнительный анализ факторов, характеризующих дооперационный клинико-функциональный статус больных с ПоФП и без нарушений сердечного ритма после КШ, показал, что статистически значимые межгрупповые различия фиксировались только по 11 параметрам, к которым относились возраст пациентов, ХСН III-IV ФК, фракция выброса (ФВ), LA2, LA3, RA1, RA2, длительность интервалов QRS и QT, недостаточность трикуспидального клапана (НТК), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ (табл. 1). При этом наибольшая достоверность различий в группах сравнения имела место у показателей RA1, RA2 и длительности интервала QT (p-value <0,0001). По отношению к лицам без аритмии у больных ПоФП размеры ЛП (LA2, LA3) были значимо выше, а длительность QRS достоверно меньше. Последующее тестирование данных показало, что произведение показателей LA2 и LA3, а также RA1 и RA2 имели более высокую статистическую значимость межгрупповых различий, чем изолированные размеры предсердий, что учитывалось на дальнейших этапах исследования. Менее заметные, но статистически значимые отличия больных с ПоФП от лиц без аритмии ассоциировались с их более старшим возрастом, увеличением КСР ЛЖ, сокращением продолжительности интервала QRS, а также существенно большей (в 1,8 раза) распространенностью ХСН III-IV ФК и наличием НТК. Необходимо отметить, что различные варианты коморбидной патологии: хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, АГ, перенесенный инсульт, клапанные пороки сердца (за исключением НТК) в группах сравнения реги-

стрировались с одинаковой частотой, что исключало использование этих признаков в прогностических моделях. По данным предварительного анализа гендерная принадлежность обследованных, индикаторы гипертрофии ЛЖ (индекс относительной толщины и относительный ИММЛЖ), ИМ в анамнезе также не влияли на развитие ПоФП.

На втором этапе исследования среди показателей, имеющих достоверные различия в группах сравнения, верифицировали диапазоны их значений, обладающие наибольшим предиктивным потенциалом (табл. 2). Результаты анализа позволили выделить возрастные интервалы у мужчин (55-74 года) и у женщин (60-78 лет), принадлежности к которым существенно повышала вероятность ПоФП (ОШ = 3,4, p<0,0001). При этом ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ (45-60%) увеличивала риск данного осложнения в 1,7 раза (p=0,0058). Сопоставимые шансы развития ПоФП ассоциировались с диапазоном электрофизиологических параметров, характеризующих тенденцию к сокращению длительности комплекса QRS (ОШ = 1,5, p=0,021) и увеличению интервала PQ (ОШ = 2,2, p=0,0004). Более заметная вероятность развития ПоФП была связана с интервалами значений RR (1000-1100 мс) и QT >420 мс у мужчин и >440 мс — для женщин. Аналогичные величины ОШ соотносились с индикаторами RA1×RA2 >150 мм² и LA2×LA3 >160 мм². При этом увеличение КСР ЛЖ >49 мм повышало риск ПоФП в 2,9 раза.

Для верификации возможных взаимосвязей факторов риска с вероятностью развития ПоФП нами были построены однофакторные модели ЛР с расчетом весовых коэффициентов, характеризующих

предсказательную ценность анализируемых показателей. Данный подход существенно расширяет возможности для обработки и анализа информации за счет более детальной оценки влияния потенциальных предикторов на результирующую переменную (табл. 3).

По результатам анализа было установлено, что статистически значимый уровень весовых коэффициентов имел место у 11 переменных, к которым относились: возраст больных, ХСН III-IV ФК, ФВ 45-60%, КСР ЛЖ >49 мм, LA2×LA3 >160 мм², RA1×RA2 >150 мм², наличие НТК, длительность интервалов

PQ, QRS, RR и QT. При этом максимальный уровень весового коэффициента (1,63) был ассоциирован с показателем QRS в диапазоне 50-80 мс ($p=0,0005$). Меньшими по величине, но сопоставимыми по уровню достоверности были весовые коэффициенты показателей PQ (1,44), возраста (1,24), КСР ЛЖ (1,1) и RA1×RA2 (0,94). В разработанных однофакторных моделях все весовые коэффициенты имели положительное значение, что указывало на увеличение риска ПоФП при наличии этих признаков или повышении их уровня. Таким образом, оценка весовых коэффициентов подтвердила высокий предиктивный потенциал анализируемых факторов и указывала на целесообразность их использования при разработке прогностических моделей (табл. 4). При построении последних в качестве базового предиктора использовали показатель QRS, т.к. он имел максимальные параметры значимости (табл. 3). Пошаговое включение в структуру моделей других факторов с высоким уровнем весовых коэффициентов приводило к последовательному увеличению метрик качества. Их наиболее заметный подъем фиксировался при комбинации в модели 6 факторов PQ, возраста, RR, RA1×RA2 и QT. Последующее использование в моделях 7-9 предикторов LA2×LA3, НТК, КСР ЛЖ приводило к увеличению только отдельных метрик качества без существенной динамики их усредненной величины. При этом модель 10 на основе ИНС по сравнению с многофакторной ЛР демонстрировала более высокий уровень точности после включения в ее структуру показателя ФВ.

Обсуждение

ПоФП относится к наиболее частым осложнениям, развивающимся у больных ИБС после КШ [2-3]. В нашем исследовании клиническое значение ПоФП подтверждалось высоким уровнем госпитальной летальности, которая в этой группе пациентов была

Таблица 3

Весовые коэффициенты однофакторных моделей ЛР для оценки риска ПоФП

Показатель	Коэффициент	p-value
Возраст, лет М 55-74 Ж 60-78	1,24	0,00015
ФВ: 45-60%	0,42	0,03
LA2×LA3 >160 мм ²	0,73	0,00016
RA1×RA2 >150 мм ²	0,94	<0,0001
НТК	0,72	0,0016
PQ 170-210 мс	1,44	<0,0001
QRS 50-80 мс	1,63	0,0005
RR 1000-1100 мс	0,87	<0,0001
QT, мс М >420 мс Ж >440 мс	0,78	0,00016
КСР ЛЖ >49 мм	1,07	0,03
ХСН III-IV ФК	0,68	0,0018

Сокращения: Ж — женщины, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, М — мужчины, НТК — недостаточность трикуспидального клапана, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, LA2 — передне-задний размер левого предсердия, LA3 — верхне-нижний размер левого предсердия, RA1 — продольный размер правого предсердия, RA2 — поперечный размер правого предсердия.

Таблица 4

Оценка точности прогностических моделей ПоФП на тестовых выборках

№	Предикторы	Многофакторная ЛР				ИНС			
		Sen	Spec	AUC	ACC	Sen	Spec	AUC	ACC
1	QRS	0,97	0,15	0,56	0,3	0,39	0,61	0,55	0,57
2	QRS + PQ	0,24	0,93	0,63	0,8	0,24	0,93	0,62	0,8
3	QRS + PQ + Возраст	0,72	0,46	0,66	0,5	0,38	0,8	0,67	0,73
4	QRS + PQ + Возраст + RR	0,56	0,75	0,7	0,71	0,58	0,74	0,71	0,71
5	QRS + PQ + Возраст + RR + QT	0,67	0,69	0,72	0,69	0,68	0,68	0,72	0,68
6	QRS + PQ + Возраст + RR + QT + RA1×RA2	0,63	0,74	0,75	0,72	0,63	0,75	0,75	0,73
7	QRS + PQ + Возраст + RR + QT + RA1×RA2 + LA2×LA3	0,69	0,71	0,74	0,7	0,65	0,74	0,75	0,72
8	QRS + PQ + Возраст + RR + QT + RA1×RA2 + LA2×LA3 + НТК	0,68	0,71	0,74	0,7	0,65	0,74	0,74	0,73
9	QRS + PQ + Возраст + RR + QT + RA1×RA2 + LA2×LA3 + НТК + КСР ЛЖ	0,68	0,7	0,75	0,7	0,7	0,71	0,74	0,71
10	QRS + PQ + Возраст + RR + QT + RA1×RA2 + LA2×LA3 + НТК + КСР ЛЖ + ФВ	0,68	0,7	0,75	0,7	0,74	0,73	0,75	0,73

Сокращения: ИНС — искусственная нейронная сеть, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ЛР — логистическая регрессия, НТК — недостаточность трикуспидального клапана, ФВ — фракция выброса, LA2 — передне-задний размер левого предсердия, LA3 — верхне-нижний размер левого предсердия, RA1 — продольный размер правого предсердия, RA2 — поперечный размер правого предсердия.

в 2 раза выше, чем у лиц без нарушения сердечного ритма. Патологические механизмы ПоФП имеют сложный характер и до конца не изучены, что обусловлено наличием значительного количества факторов, влияющих на возникновение аритмии [4]. К типовым патологическим процессам, инициирующим развитие ПоФП, относят оксидативный и нитрозативный стресс, избыточный протеолиз, дегградацию внеклеточного матрикса, системный воспалительный ответ, электролитный дисбаланс с нарушением волеического статуса и др. [5]. Вместе с тем, сложные причинно-следственные взаимосвязи патогенетических факторов ПоФП ограничивают возможности для её персонифицированного прогноза. Именно поэтому многочисленные попытки создания прогностических шкал, стратифицирующих риск развития данного осложнения после КШ, не привели к созданию унифицированных инструментов, востребованных в повседневной клинической практике. За последнее десятилетие информативность периоперационных предикторов ПоФП, ассоциированной с КШ, анализировалась в многочисленных публикациях. Так, пожилой и старческий возраст как фактор высокого риска ПоФП представлен в большинстве исследований. Показано, в частности, что вероятность этого осложнения у больных в возрасте 60 лет составляет 25-30%, а в возрасте 80 лет — 60% [6]. В нашем исследовании наибольший риск ПоФП фиксировался у мужчин в возрасте 55-74 года, а у женщин — 60-78 лет. Эти данные указывают на смещение максимального риска ПоФП у мужчин к более молодому возрасту. С учетом того, что у больных ИБС пожилой и старческий возраст связан, как правило, с дегенеративными и воспалительными изменениями миокарда, в исследованиях многих авторов в качестве предикторов ПоФП помимо возраста используются электрофизиологические и структурно-функциональные параметры сердца. Показана, в частности, взаимосвязь рисков развития ПоФП с дилатацией ЛП, индексом объема ЛП >36 мл/м², диастолической дисфункцией ЛЖ. При этом длительность зубца Р на электрокардиограмме не оказывала влияния на точность прогнозирования ПоФП [20]. В нашем исследовании на основе многоступенчатой процедуры отбора были выделены предикторы с наибольшим прогностическим потенциалом. Расчет диапазонов числовых значений и весовых коэффициентов этих факторов позволил детализировать степень их влияния на конечную точку. Так, к базовым предикторам прогностических моделей ПоФП помимо возраста больных относились параметры QRS, PQ, RR. Значения QRS в диапазоне 50-80 мс обладали максимальным предиктивным потенциалом, что ассоциируется с патологическими последствиями ускоренной деполяризации желудочков и их трансмуральной активации, способ-

ствующих электрической нестабильности миокарда. Кроме того, укорочение QRS может указывать на повышенную активность натриевых каналов и более высокий риск развития желудочковых аритмий [21]. По данным нашего исследования интервал PQ в диапазоне 170-210 мс у больных с ПоФП фиксировался в 3,4 раза чаще по сравнению с лицами без аритмии, что указывает на взаимосвязь торможения атриовентрикулярной проводимости с развитием этого осложнения [22]. Важно подчеркнуть, что предиктивный потенциал этого фактора чаще проявлялся при его комбинации с показателем RR, который у 45,8% больных с ПоФП регистрировался на нижней границе нормативных значений, указывающих на тенденцию к брадикардии. Сочетание этих признаков в прогностических моделях ПоФП ранее было представлено в работе [9]. Использование в прогностических моделях в качестве предикторов PQ >210 мс и RR >1100 мс не повышало или снижало точность прогностических моделей. Необходимо также отметить, что включение в структуру модели фактора QT >420 мс существенно не влияло на динамику метрик качества (табл. 4) (модель 5). Его предиктивный потенциал реализовался только в совокупности с индикаторами дилатации ПП и ЛП (модели 6 и 7). В большинстве работ показано, что ремоделирование ЛП является основной причиной ФП, в т.ч. после кардиохирургических операций [6]. Установлено также, что степень расширения ЛП у больных ИБС тесно связана с уровнем госпитальной летальности и частотой развития ПоФП после КШ [7]. В нашем исследовании индекс объема ЛП не вошел в число предикторов, а в качестве последних выступали произведения линейных размеров ЛП и ПП, косвенно характеризующих выраженность их структурно-функциональных изменений. Увеличение размеров ПП у больных с ПоФП было связано также с НТК, которая фиксировалась у 22,2% больных этой группы. Причем влияние данного фактора на качество моделей проявлялось только при его комбинации с ФВ 45-60% и КСР ЛЖ (модели 8-10). Можно предположить, что увеличение предиктивной ценности сочетания данных факторов связано с более точной характеристикой морфофункционального статуса ишемизированного миокарда, служащего субстратом для развития ПоФП.

В настоящей работе выделение предикторов ПоФП проводилось на основе анализа показателей клиничко-функционального статуса больных до операции КШ, что соответствует концепции скрининговой системы EUROSCORE II [23]. В ранее проведенных исследованиях, где для прогнозирования ПоФП использовался данный принцип, основные метрики точности моделей составляли по AUC 0,60-0,69 [11-13, 24]. В нашей работе результаты прогнозирования были существенно выше, что обеспечивалось много-

ступенчатой процедурой отбора предикторов и использованием ИНС.

Ограничения исследования. К ограничениям исследования можно отнести необходимость увеличения размеров выборки, использования скорректированного интервала QT, валидации моделей на когортах больных из других лечебных учреждений, расширения спектра потенциальных предикторов.

Заключение

На основе комплексного анализа данных, характеризующих предоперационный статус больных ИБС, был разработан алгоритм отбора предикторов, которые были использованы для прогнозирования

ПоФП. К факторам с наибольшим предиктивным потенциалом относились возраст больных (55-74 года для мужчин, 60-78 лет — для женщин), RR 1000-1100 мс, QRS 50-80 мс, PQ 170-210 мс, QT (>420 мс для мужчин; >440 мс — для женщин), произведение линейных размеров ЛП >160 мм² и ПП >150 мм², наличие НТК, ФВ 45-60%, КСР ЛЖ >49 мм и ХСН III-IV ФК. Модель на основе ИНС обладала более высокой прогностической точностью по сравнению с многофакторной ЛР.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131 и № 19-29-01077.

Литература/References

- Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:742-8. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.023.
- Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135:1061-73. doi:10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00010.
- Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004;291:1720-9. doi:10.1001/jama.291.14.1720.
- Revishvili AS, Popov VA, Korostelev AN, et al. Predictors of new onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery. *Journal of Arrhythmology*. 2018;(94):11-6. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Попов В.А., Коростелев А.Н. и др. Предикторы развития фибрилляции предсердий после операции аортокоронарного шунтирования. *Вестник аритмологии*. 2018;(94):11-6. doi:10.25760/VA-2018-94-11-16.
- Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology and prevention techniques. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2017;14(1):58-66. (In Russ.) Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Покушалов Е.А. и др. Фибрилляция предсердий после кардиохирургических операций: патофизиология и методы профилактики. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(1):58-66. doi:10.21292/2078-5658-2017-14-1-58-66.
- Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, et al. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(4):665-72. doi:10.1093/ejcts/ezx039.
- Bockeria LA, Sokolskaya NO, Kopylova NS, et al. Echocardiographic predictors of the severity of the early postoperative period in patients after surgical myocardial revascularization. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015;60(5):8-11. (In Russ.) Бокерия Л.А., Сокольская Н.О., Копылова Н.С. и др. Эхокардиографические предикторы тяжести течения раннего послеоперационного периода у больных после хирургической реваскуляризации миокарда. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;60(5):8-11.
- Dogan A, Gunesdogdu F, Sever K, et al. Atrial fibrillation prediction by surgical risk scores following isolated coronary artery bypass grafting surgery. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(11):1038-42. doi:10.29271/jcpsp.2019.11.1038.
- Thorén E, Wernroth M, Christersson C, et al. Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF. *Clin Res Cardiol* (2020). 2020;109(10):1232-1242. doi:10.1007/s00392-020-01614-z.
- Shao Q, Chen K, Rha SW, et al. Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Arch Med Res*. 2015;46(3):199-206. doi:10.1016/j.arcmed.2015.03.011.
- Kolek MJ, Muehlschlegel JD, Bush WS, et al. Genetic and clinical risk prediction model for postoperative atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):25-31. doi:10.1161/CIRCEP.114.002300.
- Lin SZ, Crawford TC, Suarez-Pierre A, et al. A Novel Risk Score to Predict New Onset Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. *Heart Surg Forum*. 2018;21(6):E489-E496. doi:10.1532/hsf.2151.
- Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000752. doi:10.1161/JAHA.113.000752.
- Burgos LM, Seoane L, Parodi JB, et al. Postoperative atrial fibrillation is associated with higher scores on predictive indices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(6):2279-86. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.10.091.
- Geltser BI, Tsivanyuk MM, Shakhgeldyan KI, et al. Machine learning as a tool for diagnostic and prognostic research in coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3999. (In Russ.) Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Шахгельдян К.И. и др. Методы машинного обучения как инструмент диагностических и прогностических исследований при ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3999. doi:10.15829/1560-4071-2020-3999.
- Steele AJ, Denaxas SC, Shah AD, et al. Machine learning models in electronic health records can outperform conventional survival models for predicting patient mortality in coronary artery disease. *PLOS ONE*. 2018;13(8):e0202344. doi:10.1371/journal.pone.0202344.
- Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: An expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2017;18(12):1301-10. doi:10.1093/ehjci/jex244.
- Jiamsripong P, Honda T, Reuss CS, et al. Three methods for evaluation of left atrial volume. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(3):351-5. doi:10.1016/j.euje.2007.05.004.
- Geltser BI, Shahgeldyan KJ, Rublev VY, et al. Machine Learning Methods for Prediction of Hospital Mortality in Patients with Coronary Heart Disease after Coronary Artery Bypass Grafting. *Kardiologiya*. 2020;60(10):38-46. (In Russ.) Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю. и др. Методы машинного обучения в прогнозировании летальных исходов в стационаре у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2020;60(10):38-46. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1170.
- Ozben B, Akaslan D, Sunbul M, et al. Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. *Heart Lung Circ*. 2016;25(10):993-9. doi:10.1016/j.hlc.2016.02.003.
- Xiong F, Yin Y, Dubé B, et al. Electrophysiological changes preceding the onset of atrial fibrillation after coronary bypass grafting surgery. *PLoS One*. 2014;9(9):e107919. doi:10.1371/journal.pone.0107919.
- Sigurdsson MI, Muehlschlegel JD, Fox AA, et al. Genetic Variants Associated with Atrial Fibrillation and PR Interval Following Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(3):605-10. doi:10.1053/j.jvca.2014.10.028.
- Ad N, Holmes SD, Patel J, et al. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):573-9. doi:10.1016/j.athoracsurg.2016.01.105.
- Shakhgeldyan KI, Rublev VY, Geltser BI, et al. Predictive potential assessment of preoperative risk factors for atrial fibrillation in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(4):128-36. (In Russ.) Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю., Гельцер Б.И. и др. Оценка предиктивного потенциала дооперационных факторов риска фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(4):128-36. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-4-128-136.

Оценка эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии в отдаленном послеоперационном периоде

Чумарная Т. В.^{1,2}, Любимцева Т. А.³, Солодушкин С. И.⁴, Лебедева В. К.³, Лебедев Д. С.³, Соловьева О. Э.^{1,4}

Цель. Поиск количественных критериев оценки терапевтического эффекта и наиболее информативного временного срока после проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) для оценки ее результативности на основе анализа ретроспективных данных пациентов в отдаленные послеоперационные сроки (1, 2, 3 года наблюдения). Для оценки результативности СРТ рассматривались параметры обратного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и признаки, характеризующие клинический ответ на СРТ.

Материал и методы. В одноцентровое ретроспективное нерандомизированное исследование включены данные 278 пациентов с имплантированными устройствами СРТ. Поиск количественных критериев оценки эффективности СРТ проводился с помощью двухэтапного кластерного анализа данных пациентов в сроке 1, 2 и 3 года после СРТ по параметрам обратного ремоделирования ЛЖ.

Результаты. В наборе данных с хорошей разделительной точностью после первого года выделено два кластера, которые условно названы как “нереспондеры” и “респондеры”. В сроке 2 и 3 года после терапии пациенты классифицируются на три кластера: “нереспондеры”, “респондеры” и “супер-респондеры”. Для полученных кластеров найдены разделяющие пороговые значения параметров обратного ремоделирования ЛЖ, которые можно использовать как критерии ответа на терапию.

В исследовании определены наиболее информативные временные сроки для оценки эффективности СРТ в послеоперационных периодах 1, 2, 3 года. При этом клинический ответ на терапию проявляется раньше по сравнению с обратным ремоделированием ЛЖ.

Несмотря на высокую разделяемость пациентов на респондеров и нереспондеров, обученные на имеющихся наборах прогностические модели эффективности СРТ по дооперационным параметрам, регистрируемым в рамках стандартных протоколов диагностики пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обладают недостаточной точностью, чтобы использовать их в помощь принятию решений о целесообразности проведения терапии. Это обстоятельство указывает на необходимость привлечения дополнительных данных для улучшения качества прогноза.

Заключение. В результате исследования определен срок для оценки клинического ответа и изменения параметров обратного ремоделирования ЛЖ после операции СРТ, что важно для оптимального выбора послеоперационного лечения пациентов. Показано, что для оценки клинического ответа в большинстве случаев достаточного одного послеоперационного года, а процесс обратного ремоделирования ЛЖ может продолжаться в среднем до двух лет.

При оценке эффективности СРТ по параметрам обратного ремоделирования наряду с изменением конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ необходимо учитывать изменение конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ. Изменение фракции выброса ЛЖ показало существенно меньшую значимость среди анализируемых параметров при оценке эффективности СРТ. На основе кластерной классификации пациентов установлено разделяющее правило для респондеров и нереспондеров в первый и второй послеоперационный год с точностью 97%: снижение КСО и снижение КДО ЛЖ на 9% и более по сравнению с дооперационными показателями.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия, эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии, модели прогноза, отдаленный послеоперационный период.

Отношения и деятельность. Работа поддержана грантом РНФ № 19-14-00134.

¹ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург; ²ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; ³ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия.

Чумарная Т. В.* — к.б.н., с.н.с. лаборатории математической физиологии им. В. С. Мархасина, ORCID: 0000-0002-7965-2364, Любимцева Т. А. — к.м.н., врач-кардиолог отделения рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, с.н.с. НИЛ клинической аритмологии НИО аритмологии, ORCID: 0000-0002-8651-7777, Солодушкин С. И. — к.ф.-м.н., доцент кафедры вычислительной математики и компьютерных наук, ORCID: 0000-0002-1959-5222, Лебедева В. К. — д.м.н., в.н.с. НИО аритмологии, врач-кардиолог отделения рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: нет, Лебедев Д. С. — профессор РАН, д.м.н., г.н.с., профессор кафедры хирургических болезней, врач-сердечно-сосудистый хирург, Заслуженный деятель науки России, зав. НИО аритмологии, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Соловьева О. Э. — д.ф.-м.н., директор, зав. лабораторий математической физиологии им. В. С. Мархасина; зав. научной лабораторией “Математическое моделирование в физиологии и медицине с использованием суперкомпьютерных технологий”, профессор кафедры вычислительной математики и компьютерных наук, ORCID: 0000-0003-1702-2065.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): chumarnaya@gmail.com

ИЗУ — имплантируемое электронное устройство, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 31.05.2021

Рецензия получена 16.06.2021

Принята к публикации 03.07.2021



Для цитирования: Чумарная Т. В., Любимцева Т. А., Солодушкин С. И., Лебедева В. К., Лебедев Д. С., Соловьева О. Э. Оценка эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии в отдаленном послеоперационном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4531. doi:10.15829/1560-4071-2021-4531

Evaluation of the long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy

Chumarnaya T. V.^{1,2}, Lyubimtseva T. A.³, Solodushkin S. I.⁴, Lebedeva V. K.³, Lebedev D. S.³, Solovieva O. E.^{1,4}

Aim. To determine quantitative criteria for assessing the therapeutic benefits and the most informative time frames after cardiac resynchronization therapy (CRT) to assess its long-term effectiveness (1, 2, 3 years of follow-up) based on retrospective analysis. To assess the CRT effectiveness, parameters of left

ventricular (LV) reverse remodeling and signs characterizing the clinical CRT response were considered.

Material and methods. This single-center, retrospective, non-randomized study included data from 278 patients with implanted CRT devices. Quantitative criteria

for assessing CRT effectiveness were determined using a two-step cluster analysis of patients 1, 2, and 3 years after CRT by LV reverse remodeling parameters.

Results. In the dataset with satisfactory division accuracy, after the first year, two clusters were identified, which are conventionally named as “non-responders” and “responders”. Two and three years after therapy, patients were classified into three clusters: “non-responders”, “responders” and “super-responders”. For the obtained clusters, we found cutoff values for LV reverse remodeling parameters, which can be used as criteria for response to therapy.

The study identified the most informative time frames for assessing the postoperative CRT effectiveness 1, 2, 3 years after the surgery. At the same time, the clinical response to therapy is manifested earlier in comparison with the reverse LV remodeling.

Despite the high divisibility of patients into responders and non-responders, predictive models of CRT effectiveness created using the available data from standard diagnostic protocols for heart failure patients have insufficient accuracy to be used for making decisions on therapy appropriateness. This circumstance indicates the need to receive additional data to improve the forecasting quality.

Conclusion. The study revealed a period for assessing the clinical response and changes in LV reverse remodeling after CRT surgery, which is important for the optimal choice of postoperative therapy. It has been shown that in most cases, one year after surgery is sufficient to assess the clinical response, and the process of LV reverse remodeling can last up to two years on average.

When assessing the CRT effectiveness by reverse remodeling, along with a change in LV end-systolic volume (ESV), it is necessary to take into account LV end-diastolic volume (EDV) changes. The change in LV ejection fraction showed a significantly lower value among the analyzed parameters in assessing the CRT effectiveness. Based on the cluster classification of patients, a dividing rule was

established for responders and non-responders in the first and second years after surgery with an accuracy of 97%: a decrease in LV ESV and EDV by 9% or more compared to preoperative values.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, cardiac resynchronization therapy effectiveness, forecasting models, long-term postoperative period.

Relationships and Activities. This work was supported by a Russian Science Foundation grant № 19-14-00134.

¹Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg; ²Ural State Medical University, Yekaterinburg; ³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ⁴Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia.

Chumarnaya T.V.* ORCID: 0000-0002-7965-2364, Lyubimtseva T.A. ORCID: 0000-0002-8651-7777, Solodushkin S.I. ORCID: 0000-0002-1959-5222, Lebedeva V.K. ORCID: none, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Solovieva O. E. ORCID: 0000-0003-1702-2065.

*Corresponding author: chumarnaya@gmail.com

Received: 31.05.2021 **Revision Received:** 16.06.2021 **Accepted:** 03.07.2021

For citation: Chumarnaya T.V., Lyubimtseva T.A., Solodushkin S.I., Lebedeva V.K., Lebedev D.S., Solovieva O.E. Evaluation of the long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4531. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4531

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее тяжелым заболеванием сердечно-сосудистой системы с высоким риском неблагоприятных осложнений, в т.ч. внезапной сердечной смерти. Распространенность ХСН (независимо от класса тяжести I-IV) в Российской Федерации (РФ) достигает 7% и продолжает расти с каждым годом, превышая в 2 раза распространенность ХСН в других развитых странах [1]. На основании многочисленных клинических исследований сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) признана немедикаментозным методом, улучшающим функциональный статус, повышающим качество жизни, выживаемость пациентов с ХСН [2]. СРТ направлена на уменьшение атриовентрикулярной, меж- и внутрижелудочковой диссинхронии миокарда, на повышение сократительной способности левого желудочка (ЛЖ). Данный метод лечения ХСН приводит к обратному ремоделированию ЛЖ, о чем свидетельствуют увеличение времени наполнения ЛЖ, повышение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, уменьшение конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО) ЛЖ, уменьшение митральной регургитации и дискинезии межжелудочковой перегородки [3].

Возможность достижения эффекта СРТ индивидуальна в каждом конкретном случае, т.к. связана с функциональными и структурными особенностями сердца, а также с их динамикой во времени. С другой стороны, небезопасная для пациентов и дорогостоящая имплантация устройств данного типа часто ока-

зывается избыточной вследствие нецелевого отбора пациентов [4].

Разработка алгоритмов отбора больных, выбор оптимальных условий оперативного вмешательства и послеоперационного лечения на основе современных научных технологий остаются актуальными задачами кардиологии и входят в состав приоритетных задач стратегии развития медицинской науки в РФ.

Многочисленные исследования позволили расширить группу рекомендаций к СРТ для больных с менее выраженным классом ХСН, но более значимой систолической дисфункцией или широким комплексом QRS при несостоятельности оптимальной медикаментозной терапии, прогрессировании заболевания [5, 6]. К настоящему времени остается ряд потенциальных возможностей для уточнения стратификации отбора пациентов для СРТ и увеличения эффективности работы данных устройств.

Остается открытым вопрос в какие сроки после СРТ и по каким показателям оценивать эффективность СРТ. Так, параметры, используемые для оценки успешности СРТ в рандомизированных клинических испытаниях, не согласуются с клинической практикой [7, 8]. В большинстве исследований эффективность оценивается по характеристикам обратного ремоделирования ЛЖ, таким как КСО и ФВ, в то время как в клинической практике немаловажным критерием эффективности являются такие показатели, как облегчение симптомов тяжелой недостаточности кровообращения, улучшение качества жизни [9].

Данное исследование направлено на поиск наиболее информативного срока оценки эффективности СРТ, количественных критериев оценки эффективности и выявление предикторов ответа на СРТ.

Материал и методы

Дизайн исследования. В одноцентровое ретроспективное нерандомизированное исследование включены данные 278 пациентов с имплантированными устройствами СРТ согласно национальным клиническим рекомендациям [6]. Период сбора данных составил 36 мес. Пациенты проходили обследование до СРТ и после СРТ кратно 12 мес. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ.

Популяция. Средний возраст пациентов составил 63 ± 12 года; на момент СРТ 76% имели синусовый ритм; 21% — постоянную форму фибрилляции предсердий; 3% — полную атриовентрикулярную блокаду на фоне фибрилляции предсердий. Проведен анализ параметров ремоделирования ЛЖ по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), а также анализ клапанного аппарата сердца, в сопоставлении с функциональным классом (ФК) ХСН Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA), данными теста шестиминутной ходьбы и результатами опросника качества жизни (EQ-5D-5L, Cansas).

Критериями включения в исследование были:

- возраст старше 18 лет;
- ХСН II-IV ФК по классификации NYHA на амбулаторном этапе лечения;
- ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (Simpson);
- ширина комплекса QRS > 120 мс;
- синусовый ритм, полная блокада левой ножки пучка Гиса;
- оптимальная медикаментозная терапия ХСН;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

- перенесенный инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения < 3 мес. до начала исследования;
- пациенты, которым планировалось выполнение реваскуляризации миокарда или трансплантация сердца в течение срока наблюдения;
- врожденные и приобретенные пороки, а также опухоли сердца, аневризма ЛЖ, когда планировалась их хирургическая коррекция в течение срока наблюдения;
- активные воспалительные и аутоиммунные заболевания миокарда;
- тиреотоксикоз на момент включения в исследование;
- анемический синдром: уровень гемоглобина крови ≤ 90 г/л;
- заболевания, ограничивающие продолжительность жизни (< 1 года).

Параметры для оценки результативности СРТ. Параметры обратного ремоделирования ЛЖ: относительное уменьшение КДО (ΔКДО) ЛЖ, относительное уменьшение КСО (ΔКСО) ЛЖ. Отрицательное значение ΔКДО и ΔКСО означает уменьшение объемов ЛЖ по сравнению с дооперационными показателями. Относительное увеличение ФВ (ΔФВ) ЛЖ, т.е. положительное значение ΔФВ, означает увеличение ФВ ЛЖ по сравнению с дооперационным показателем. Клинический ответ оценивался в виде уменьшения ФК ХСН по сравнению с дооперационным.

Методы определения критерия оценки эффективности СРТ. Классификация данных пациентов для определения количественных критериев оценки эффективности СРТ в различные послеоперационные сроки проводилась с помощью двухэтапного кластерного анализа. Для оценки качества связности и разделительной способности кластеров использовалась силуэтная мера, которая измеряется от -1 до 1. Значение меры от -1 до 0,2 считается неудовлетворительным для разделения по кластерам, от 0,2 до 0,49 — средний уровень разделимости, значение 0,5-1 — хороший уровень разделения кластеров. Для оценки диагностической ценности и нахождения порогов отсечения параметров кластеризации использовался ROC-анализ. Площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) использовалась как мера диагностической ценности параметра. Пороги отсечения определялись при балансе чувствительности и специфичности.

Модели прогноза изменения параметров обратного ремоделирования в различные послеоперационные сроки. Для построения моделей прогноза величин ΔКДО, ΔКСО, ΔФВ в разные послеоперационные сроки использовались следующие блоки параметров стандартных протоколов дооперационных исследований:

- Демографический: пол, рост, вес;
- Сердечно-сосудистая патология и перенесенные операции в анамнезе: инфаркт миокарда, стентирование, шунтирование, радиочастотная абляция, протезирование клапанов;
- Сердечная недостаточность (СН): этиология дилатационной кардиомиопатии (ишемического и неишемического генеза), ФК ХСН (тест шестиминутной ходьбы, опросник качества жизни (EQ-5D-5L, Cansas));
- Электрокардиография: QRS, P, PQ, QT, наличие блокад и задержек проводимости;
- ЭхоКГ: КДО и КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ, конечно-диастолический и конечно-систолический размер ЛЖ и правого желудочка, размер левого и правого предсердия. Наличие/отсутствие межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии, по данным ЭхоКГ с тканевым доплером;
- Медикаментозная терапия.

Для улучшения моделей прогноза использовались характеристики, получаемые при установке и на-

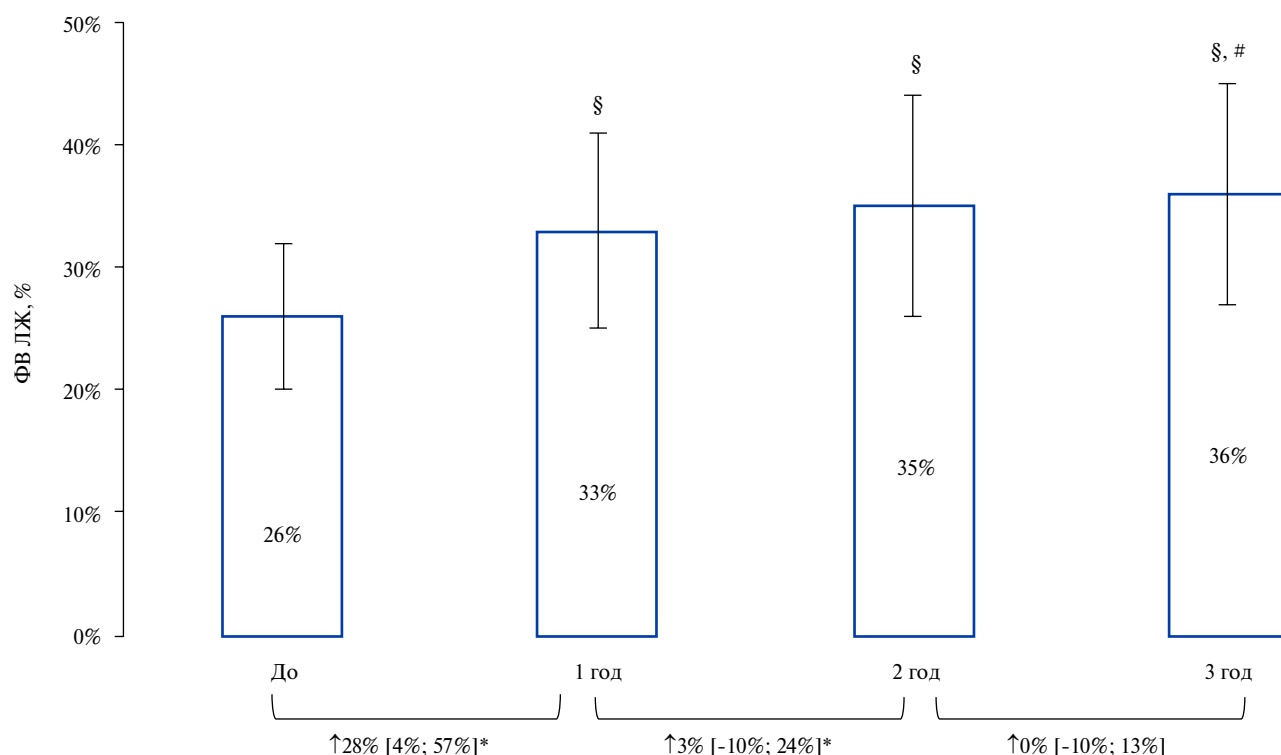


Рис. 1. ФВ ЛЖ через 1, 2, 3 года после СРТ.

Примечание: ↑ — Δ ФВ ЛЖ (%) Me [25%; 75%], * — $p < 0,05$ Δ ФВ ЛЖ значительно отличается от нуля, § — $p < 0,05$ сравнение с ФВ ЛЖ до СРТ, # — $p < 0,05$ сравнение с ФВ ЛЖ через 1 год после СРТ.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса.

стройке имплантируемого электронного устройства (ИЭУ): локализация стимулирующих полюсов правожелудочкового и левожелудочкового электродов; характеристики электрокардиографии при стимуляции. Для прогноза во 2-й и 3-й год после операции для улучшения качества моделей использовались также характеристики Δ КДО, Δ КСО, Δ ФВ в первый год после СРТ.

Прогностические модели строились с помощью логистической регрессии (метод пошаговый, критерий шагового отбора параметров: включение параметра в модель при значимости $\leq 0,05$; исключение параметра из модели при значимости $< 0,10$). Коэффициент детерминации R использовался для оценки линейной связи между прогнозируемым параметрами и предикторами: чем ближе значение к 1, тем связь сильнее. Коэффициент R^2 дает оценку качества модели: какой процент случаев эта модель способна описать. Также приведена точность классификации модели, процент правильно классифицированных наблюдений из рассмотренной выборки.

Статистический анализ и построение информационных моделей проведено с помощью программы IBM SPSS 23. Для количественных переменных рассчитывались средние арифметические значения и стандартные отклонения ($m \pm sd$) в случае подтверждения нормальности распределения признака, или медиана и [25%; 75%] процентиля в противном

случае. Критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05. Проверка нормального распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для проведения парных сравнений использовали непараметрический тест Уилкоксона (англ. Wilcoxon Signed Ranks Test). Сравнение двух независимых групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney Test). Сравнение с гипотетической медианой проводилось с помощью одновыборочного критерия знаковых рангов Уилкоксона.

Результаты

Анализ динамики показателей результативности СРТ в отсроченном постоперационном периоде

Проведен анализ показателей результативности СРТ в течение трех лет после операции с целью определить оптимальный послеоперационный срок для оценки эффективности СРТ.

ФВ ЛЖ

Проведена оценка ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ до имплантации и в отдаленные сроки после имплантации СРТ системы и проанализирована динамика изменения ФВ с момента имплантации до последующего исследования через 1, 2, 3 года (рис. 1).

Показано, что средняя ФВ ЛЖ статистически значимо увеличилась после имплантации СРТ устройств

Таблица 1

Корреляционный анализ между ФК ХСН и параметрами обратного ремоделирования ЛЖ

ФК ХСН		КДО ЛЖ				КСО ЛЖ				ФВ ЛЖ			
		До	1	2	3	До	1	2	3	До	1	2	3
До	r	-0,01	-0,01	0,05	0,02	0,01	0,04	0,06	0,04	-0,06	-0,19	-0,11	-0,13
	p	0,97	0,97	0,62	0,83	0,86	0,56	0,49	0,71	0,35	0,01	0,24	0,23
1 год	r	0,08	0,20	0,17	0,32	0,08	0,23	0,22	0,34	-0,11	-0,24	-0,29	-0,31
	p	0,33	0,01	0,14	0,01	0,32	0,01	0,05	0,01	0,18	0,00	0,01	0,01
2 год	r	-0,188	0,27	0,21	0,24	-0,13	0,25	0,25	0,26	0,02	-0,16	-0,35	-0,26
	p	0,07	0,01	0,03	0,08	0,16	0,02	0,01	0,04	0,85	0,14	0,00	0,05
3 год	r	-0,14	0,32	0,33	0,27	-0,12	0,35	0,41	0,32	0,07	-0,33	-0,48	-0,41
	p	0,24	0,01	0,02	0,02	0,31	0,01	0,03	0,01	0,54	0,01	0,00	0,00

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, r — коэффициент корреляции Спирмана, p — значимость отличия r от нуля.

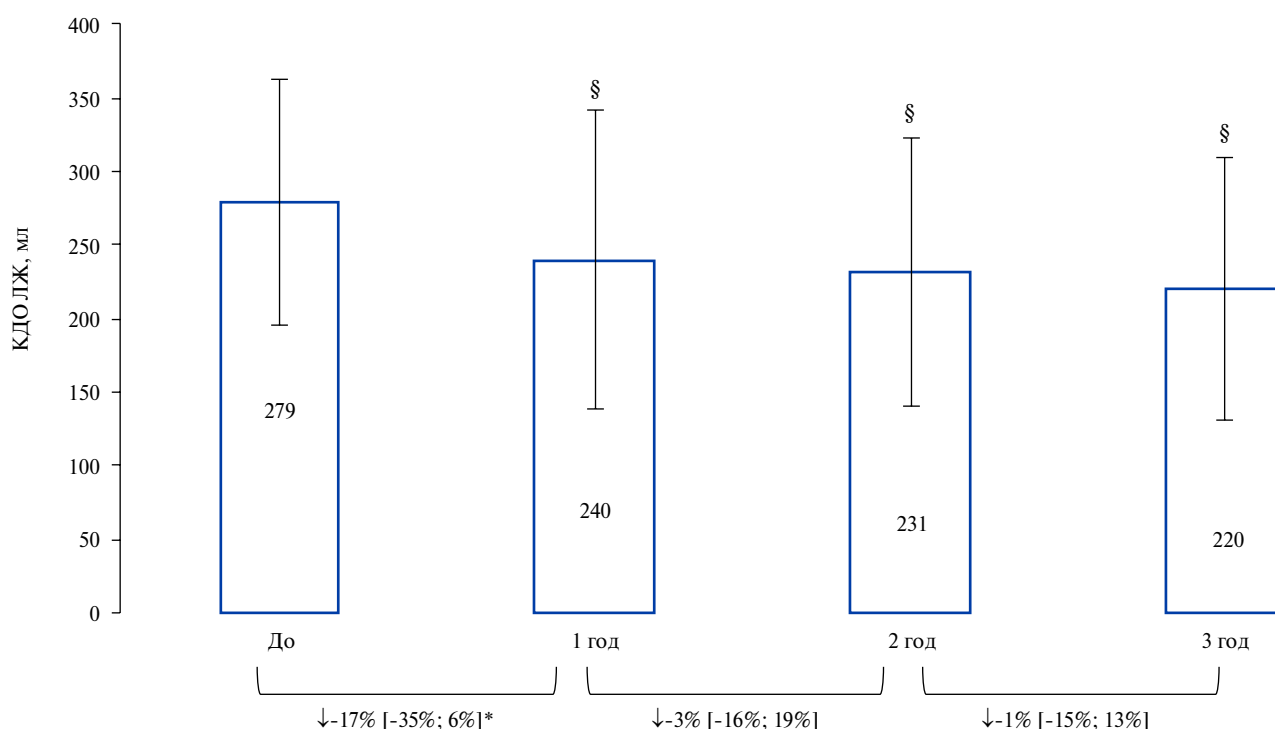


Рис. 2. КДО ЛЖ через 1, 2, 3 года после СРТ.

Примечание: ↓ — ΔКДО ЛЖ (%) Me [25%; 75%], * — $p < 0,05$ ΔКДО ЛЖ значительно отличается от нуля, § — $p < 0,05$ сравнение с КДО ЛЖ до СРТ.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

для всех рассмотренных этапов по сравнению с дооперационным показателем (рис. 1).

Для парных сравнений в первый год после начала СРТ имелась подгруппа из 173 пациентов, из них в 77% случаях ФВ ЛЖ стала больше, в 17% — меньше, в 6% осталась без изменений. Процент прироста данного показателя в первый год после СРТ составлял 28% [4; 57], наблюдалось значимое отличие процента прироста от нулевого значения ($p=0,000$).

Среднее значение ФВ ЛЖ через 2 года после СРТ статистически не отличалось от значения показателя через 1 год после СРТ (35 ± 9 и 33 ± 8 , $p=0,070$).

Однако дополнительный процент прироста на этапе от 1 до 2 лет достоверно отличался от нуля ($p=0,033$) и составлял 3% [-10; 24] (рис. 1). Для парных сравнений в промежутке от одного до двух лет имелась подгруппа из 119 пациентов, в 54% случаях из них ФВ ЛЖ стала больше, в 43% — меньше, в 3% осталась без изменений.

При сравнении ФВ ЛЖ на этапе от 2 до 3 лет после операции разница статистически незначима (35 ± 9 и 36 ± 9 , $p=0,459$) и дополнительный прирост ФВ ЛЖ достоверно не отличался от нуля ($p=0,326$) (табл. 1). Для парных сравнений в промежутке от 2 до 3 лет по-

сле СРТ подгруппа включала 88 пациентов, для 48% случаев ФВ ЛЖ стала больше, для 42% — меньше, для 10% осталась без изменений.

КДО ЛЖ

Проведен анализ изменения КДО ЛЖ по данным ЭхоКГ до СРТ и через 1, 2 и 3 года после операции (рис. 2).

Таблица 2

Описательные статистики для подгрупп со снижением ФК ХСН в первый год после СРТ и без снижения ФК ХСН

Параметр		Снижение ФК ХСН через 1 год		Значимость различий
		Есть	Нет	
ФВ ЛЖ (%)	До	26±0,6	25±0,8	0,071
	1 год	34±0,8	32±1,1	0,052
	2 год	38±1,3	31±1,4	0,002
	3 год	39±1,5	32±2,2	0,007
КСО ЛЖ (мл)	До	200±8	221±10	0,09
	1 год	142±7	190±12	0,003
	2 год	137±11	189±13	0,004
	3 год	129±11	191±16	0,006
КДО ЛЖ (мл)	До	277±9	300±11	0,189
	1 год	213±9	275±15	0,002
	2 год	216±14	265±15	0,018
	3 год	204±14	272±19	0,011

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Показано, что среднее значение КДО ЛЖ статистически значимо уменьшалось на фоне СРТ на всех рассмотренных этапах по сравнению с дооперационным показателем (табл. 2).

Для парных сравнений в первый год после имплантации устройства имелась подгруппа из 173 пациентов, из них в 71% случаях КДО ЛЖ уменьшился, в 29% — стал больше. Процент снижения КДО ЛЖ в первый год после СРТ составлял 17% [-6%; 35%] при значимом отличии процента снижения от нуля ($p<0,001$).

Значение КДО ЛЖ в 2 года после СРТ статистически не отличалось от значения в 1 год после СРТ

Таблица 3

Комбинации изменения показателя ФК ХСН

Положительная динамика (снижение ФК ХСН), n=56	
Снизился на 1 году и остался неизменным	32,5%
Снизился на 2 году и остался неизменным	10%
Снизился только на 3 году	11,3%
Снижение на 1 и 2 году, 3 год не изменился	11,3%
Снижение на 1 году, 2 год нет изменений, 3 год снижение	5%
Отрицательная динамика (увеличение ФК ХСН или без изменений), n=24	
Оставался неизменным, увеличился на 2 году	1,3%
Снижение на 1 и 2 годах и увеличение на 3 году	1,3%
Снижение на 1 году, на 2 году увеличение, 3 год без изменений	1,3%
Не изменился	26%

Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

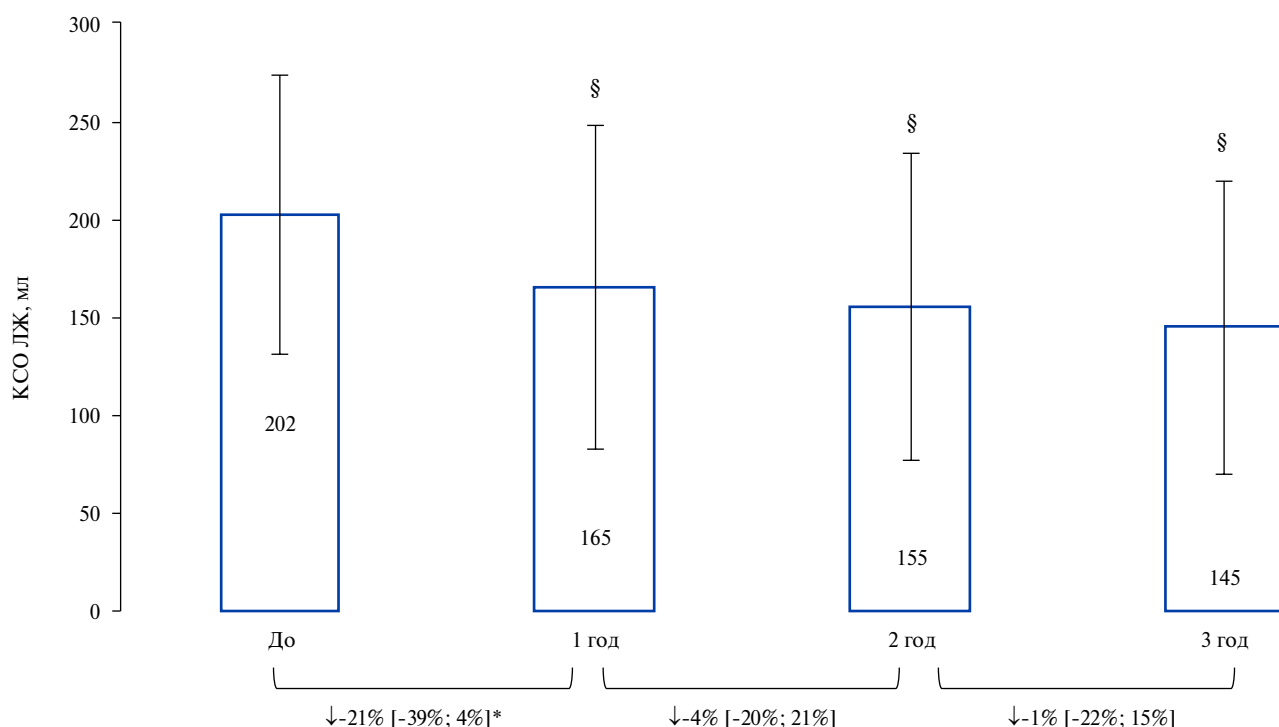


Рис. 3. КСО ЛЖ через 1, 2, 3 года после СРТ.

Примечание: ↓ — ΔКСО ЛЖ (%) Ме [25%; 75%], * — $p<0,05$ ΔКСО ЛЖ значимо отличается от нуля, § — $p<0,05$ сравнение с КСО ЛЖ до СРТ.

Сокращения: КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

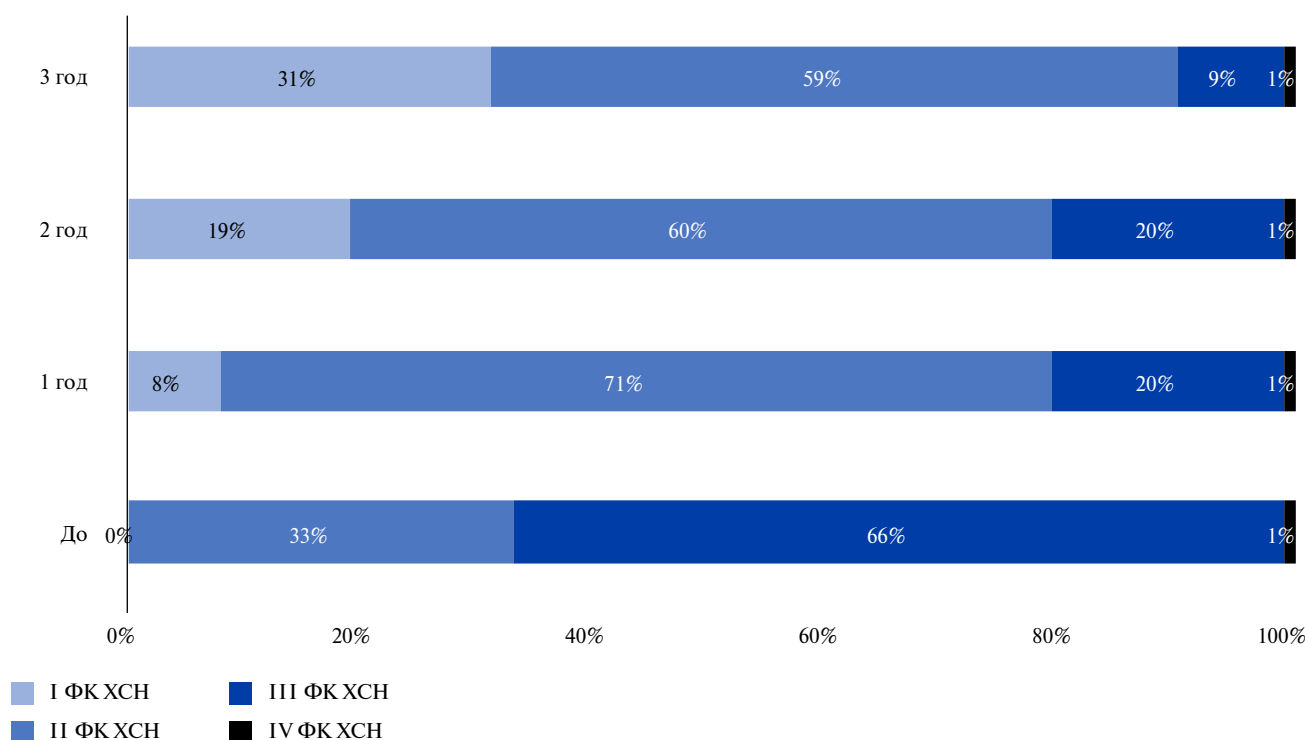


Рис. 4. ФК ХСН через 1, 2, 3 года после СРТ.

Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

(240 ± 101 и 231 ± 91 , $p=0,286$). Процент уменьшения данного параметра на этапе от 1 до 2 лет также достоверно не отличался от нуля ($p=0,968$) (рис. 2). Для парных сравнений в промежутке от 1 до 2 лет имела подгруппа из 119 пациентов, из них в 70% случаях КДО ЛЖ стал меньше, в 29% — больше, в 1% остался без изменений.

При сравнении КДО ЛЖ на этапе от 2 до 3 лет после операции разница статистически незначима (231 ± 91 и 220 ± 90 , $p=0,171$) и снижение данного показателя достоверно не отличалось от нуля ($p=0,342$) (рис. 2). Для парных сравнений в промежутке от 2 до 3 лет после СРТ подгруппа включала 88 пациентов, для 72% случаев КДО ЛЖ уменьшился, для 28% — увеличился.

КСО ЛЖ

Проведен анализ изменения КСО ЛЖ по данным ЭхоКГ до СРТ и через 1, 2 и 3 года после операции (рис. 3).

Показано, что среднее значение КСО ЛЖ статистически значимо уменьшалось на всех рассмотренных этапах по сравнению с дооперационным показателем (рис. 3).

Для парных сравнений в первый год после начала СРТ имела подгруппа из 173 пациентов, из них в 73% случаях КСО ЛЖ уменьшился, в 27% — стал больше. Процент снижения в первый год после СРТ составлял 21% [-4%; 39%], наблюдалось значимое отличие процента снижения от нуля ($p<0,001$).

Значение КСО ЛЖ через 2 года после СРТ статистически не отличалось от значения данного параметра через 1 год после СРТ (165 ± 83 и 155 ± 78 , $p=0,180$). Процент снижения на этапе от 1 до 2 лет также достоверно не отличался от нуля ($p=0,577$) (рис. 3). Для парных сравнений в промежутке от 1 до 2 лет имела подгруппа из 119 пациентов, из них в 72% случаях КСО ЛЖ стал меньше, в 27% — больше, в 1% остался без изменений.

При сравнении КСО ЛЖ на этапе от 2 до 3 лет после операции разница статистически незначима (155 ± 78 и 145 ± 75 , $p=0,377$) и снижение показателя достоверно не отличалось от нуля ($p=0,435$). Для парных сравнений в промежутке от 2 до 3 лет после СРТ подгруппа включала 88 пациентов, для 73% случаев КСО уменьшился, для 27% — увеличился.

ФК ХСН

Проведен анализ изменения ФК ХСН у пациентов в течение 3 лет после СРТ (рис. 4).

В подгруппе пациентов ($n=80$), для которых имела информация о ФК ХСН на всех рассматриваемых этапах, наблюдались следующие комбинации изменения данного показателя — таблица 3.

Так, положительную динамику изменения ФК ХСН за весь период наблюдения демонстрировали 70,1% пациентов, после 1 года положительная динамика наблюдалась у 48,8%. С учетом пациентов, у которых не наблюдалось положительного изменения в рассматриваемые сроки (26% пациентов), можно

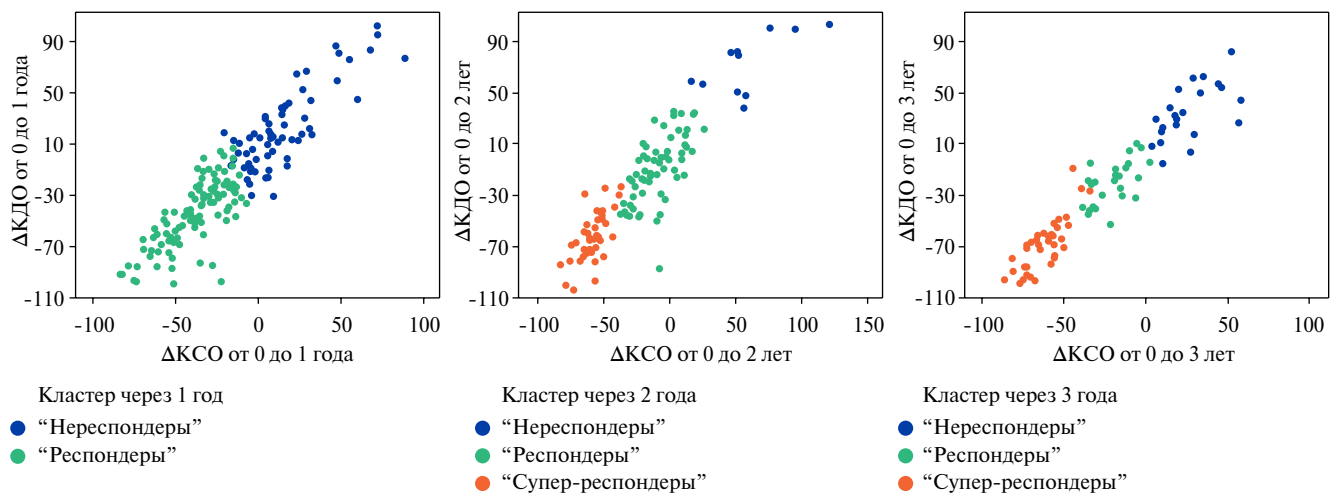


Рис. 5. Кластеризация при разных послеоперационных сроках.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем.

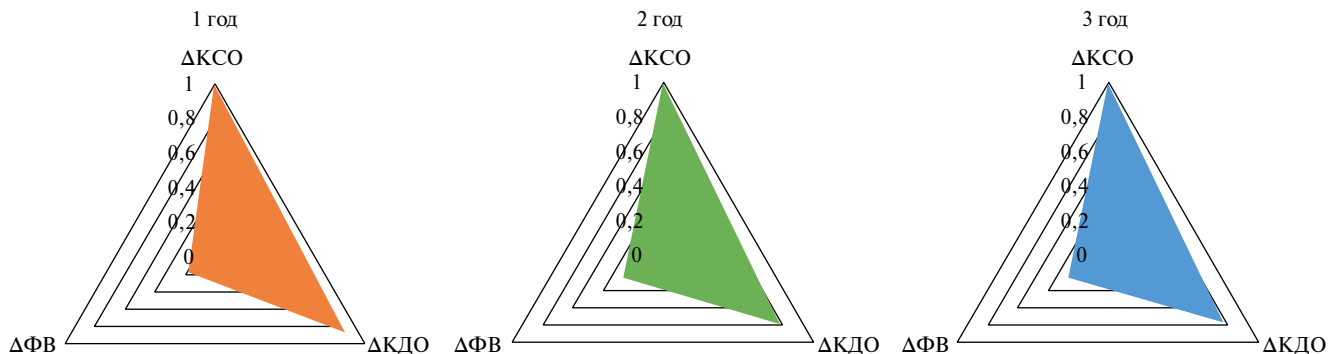


Рис. 6. Важность параметров при кластеризации в рассматриваемые послеоперационные сроки.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ — фракция выброса.

рекомендовать оценку эффективности СРТ по изменению ФК ХСН через 1 год после СРТ.

Зависимость ФК ХСН и параметров обратного ремоделирования ЛЖ

Исследована связь параметров обратного ремоделирования ЛЖ и ФК ХСН. Корреляционный анализ показал наличие слабой, но статистически значимой связи между ФК ХСН и параметрами обратного ремоделирования ЛЖ на всех рассмотренных послеоперационных этапах (табл. 1).

Для сравнения сроков снижения ФК ХСН и процесса обратного ремоделирования ЛЖ после СРТ группу пациентов разделили на две подгруппы: 1 группа — ФК ХСН снизился в течение первого года после СРТ, 2 группа — ФК ХСН не стал ниже (т.е. остался прежним или увеличился). Подгруппы статистически не отличались по ФВ ЛЖ, КСО и КДО ЛЖ до начала СРТ (табл. 1). В первый год после имплантации СРТ у пациентов, чей ФК ХСН снизился, наблюдалась тенденция к большему приросту ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами, чей ФК ХСН не снизился (с 26% до 34% и с 25% до 32%, соответственно (табл. 1)), но эта тенденция статистически незначима. Только после двух лет наблюдалась зна-

чимая разница между ФВ ЛЖ для рассмотренных подгрупп. В группе пациентов, чей ФК ХСН снизился в первый год после СРТ, КСО и КДО ЛЖ стали значительно меньше по сравнению с аналогичными параметрами в группе пациентов, чей ФК ХСН не снизился в первый послеоперационный год. Такая же картина наблюдалась на 2 и 3 год после СРТ.

Критерий оценки эффективности СРТ по параметрам обратного ремоделирования ЛЖ. С помощью двухэтапного кластерного анализа получена классификация пациентов в сроке 1, 2 и 3 года после СРТ. Классификация проводилась по параметрам ΔФВ ЛЖ, ΔКСО ЛЖ и ΔКДО ЛЖ в указанные сроки. Изменение ФК ХСН оценивалось при кластеризации, но в классификации не участвовало, т.к. для всех периодов изменение ФК ХСН имело практически нулевую важность при разделении и резко снижало силуэтную меру кластеризации.

В первый год с лучшей силуэтной мерой связности кластеров, равной 0,54, выделялись 2 кластера (рис. 5). Самым важным параметром для разделения кластеров являлся ΔКСО, далее по убыванию важности ΔКДО и ΔФВ ЛЖ (рис. 6). Первый кластер мы условно назвали “нереспондеры”, второй кластер

Таблица 4

Кластерный анализ параметров обратного ремоделирования ЛЖ

Год	Параметр	Кластер	Медиана (%) [25%; 75%]	Порог отсека (%) (Se, Sp)	AUC [95% ДИ]	P
1	ΔКСО ЛЖ	“нереспондеры” (n=67, 39%)	8 [-4; 25]	>-9 (0,96, 0,91)	0,995 [0,989; 1,00]	0,000
		“респондеры” (n=106, 61%)	-36 [-52; -25]	≤-9 (0,96, 0,91)		
	ΔКДО ЛЖ	“нереспондеры”	11 [-3; 24]	>-9 (0,9, 0,89)	0,962 [0,939; 0,985]	0,000
		“респондеры”	-30 [-43; -18]	≤-9 (0,9, 0,89)		
	ΔФВ ЛЖ	“нереспондеры”	5 [-12; 26]	<15 (0,75, 0,72)	0,754 [0,678; 0,830]	0,000
		“респондеры”	40 [15; 71]	≥15 (0,75, 0,72)		
2	ΔКСО ЛЖ	“нереспондеры” (n=24, 20%)	52 [50; 62]	>-9 (1, 0,92)	0,998 [0,990; 1]	0,000
		“респондеры” (n=59, 50%)	-10 [-20; 3]	≤-9 и >-37 (1, 0,98)		
		“супер-респондеры” (n=36, 30%)	-56 [-64; -51]	≤-37 (1, 1)		
	ΔКДО ЛЖ	“нереспондеры”	78 [5; 86]	>-9 (1, 0,80)	0,959 [0,929; 0,992]	0,000
		“респондеры”	-13 [-26; -4]	≤-9 и >-40 (0,95, 0,85)		
		“супер-респондеры”	-65 [-77; -52]	≤-40 (0,9, 0,9)		
	ΔФВ ЛЖ	“нереспондеры”	6 [-27; 25]	<0 (0,59, 0,80)	0,677 [0,491; 0,860]	0,045
		“респондеры”	18 [0; 40]	≥0 и <43 (0,71, 0,80)		
		“супер-респондеры”	72 [47; 115]	≥43 (0,8, 0,8)		
3	ΔКСО ЛЖ	“нереспондеры” (n=23, 26%)	18 [11; 33]	>0 (1, 0,99)	0,998 [0,991; 1]	0,000
		“респондеры” (n=26, 30%)	-19 [-33; -12]	≤0 и >-37 (0,98, 0,98)		
		“супер-респондеры” (n=39, 44%)	-63 [-73; -56]	≤-37 (0,97, 0,97)		
	ΔКДО ЛЖ	“нереспондеры”	28 [20; 49]	>0 (0,95, 0,95)	0,978 [0,952; 1]	0,000
		“респондеры”	-20 [-37; -9]	≤0 и >-40 (0,93, 0,93)		
		“супер-респондеры”	-70 [-87; -61]	≤-40 (0,92, 0,92)		
	ΔФВ ЛЖ	“нереспондеры”	13 [0; 30]	<15 (0,69, 0,67)	0,769 [0,661; 0,877]	0,000
		“респондеры”	27 [13; 39]	≥15 и <42 (0,75, 0,73)		
		“супер-респондеры”	77 [56; 119]	≥42 (0,82, 0,82)		

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Se — чувствительность, Sp — специфичность, P — значимость AUC.

“респондеры”, и нашли для них критерии разделения (табл. 4, рис. 5). В кластере “нереспондеры” у большего числа пациентов ФК ХСН не менялся (увеличение ФК — 2%; без изменений ФК — 51%; снижение ФК — 47%), в то время как в кластере “респондеры” больше пациентов, у которых наблюдалось снижение ФК ХСН (увеличение ФК — 1%; без изменений ФК — 38%; снижение ФК — 61%).

На этапе двух лет после СРТ с наилучшей мерой связности кластеров, равной 0,57, выделялись 3 кластера. Самым важным параметром при разделении кластеров так же, как и в первый год, являлся ΔКСО ЛЖ с максимальной мерой важности равной 1,00. ΔКДО ЛЖ также имел высокую важность при разделении, а ΔФВ ЛЖ оказывал наименьшее влияние на кластеризацию (рис. 6). Так, в первый кластер попали пациенты с отрицательной динамикой изменения КСО, КДО и ФВ ЛЖ, и на 90% он состоял из пациентов из кластера “нереспондеры”, полученного по данным за 1 год. Второй и третий кластер — это пациенты с положительной динамикой. Во втором кластере 54% пациентов в первый год были в кластере “нереспондеры” и 46% в кластере “респондеры”. Третий кластер целиком состоял из пациентов, ко-

торые в первый год попали в кластер “респондеры”. Полученные кластеры по данным на второй год мы условно назвали: первый кластер — “нереспондеры”, второй кластер — “респондеры” и третий — “супер-респондеры”. В группе “нереспондеров” наблюдалось увеличение ФК СН у 8%, ФК СН без изменений у 75% и снижение ФК СН у 17%; у “респондеров” и “супер-респондеров” увеличение ФК СН наблюдается у 2%, без изменения у 31% и снижение ФК СН — у 67%.

Через 3 года после СРТ выделялись также 3 кластера с наилучшей мерой связности кластеров равной 0,56. Самым важным параметром для разделения кластеров являлся ΔКДО ЛЖ, чуть меньше важность у ΔКСО ЛЖ, ΔФВ ЛЖ оказывал наименьшее влияние на кластеризацию (рис. 6). Как и этапом ранее, в первый кластер попали пациенты с отрицательной динамикой изменения КСО, КДО и ФВ ЛЖ и на 100% он состоял из пациентов из кластера “нереспондеры”, полученного по данным за второй год. Второй и третий кластер — это пациенты с положительной динамикой, состоящие из пациентов кластера “респондеры” и “супер-респондеры”, полученных по данным за второй год. Среди “нереспондеров”

Таблица 5

Информационные модели прогноза СРТ в зависимости от послеоперационного срока

Параметры	Нестандартизованные коэффициенты		R ²	P	Точность классификации
	Значение	P			
1 год					
Параметры только до СРТ					
Пол (0-М;1-Ж)	0,72	0,033	0,22	0,031	62%
Константа	0,28	0,191			
Улучшение модели (+ параметры при установке ИЭУ)					
Пол (0-М;1-Ж)	0,92	0,032	0,48	0,000	70%
Площадь левого предсердия	-0,59	0,046			
QRS при стимуляции	-0,02	0,019			
Константа	6,34	0,002			
2 год					
Параметры только до СРТ					
КСО ЛЖ до	-0,01	0,024	0,31	0,042	58%
Константа	1,58	0,026			
Улучшение модели (+ изменение ФВ, КСО, КДО в первый год)					
ΔКСО ЛЖ в 1 год	-0,04	0,000	0,64	0,000	69%
КСО ЛЖ до	-0,01	0,179			
Константа	1,67	0,033			
3 год					
Параметры только до СРТ					
ФВ ЛЖ до	0,07	0,059	0,19	0,010	53%
Константа	-1,68	0,80			
Улучшение модели (+ изменение ФВ, КСО, КДО ЛЖ в первый год)					
ФВ ЛЖ	0,03	0,590	0,47	0,001	72%
ΔКСО ЛЖ в 1 год	-0,08	0,000			
Константа	1,18	0,452			

Сокращения: ИЭУ — имплантируемое электронное устройство, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса.

увеличение ФК СН наблюдалось у 8%, без изменений у 81% и снижение показателя у 11%; среди “респондеров” и “супер-респондеров” у 12% пациентов ФК оставался без изменений, у 88% наблюдалось снижение ФК СН

Для полученных кластеров мы нашли критерии разделения (табл. 4, рис. 5). Так, исходя из оценки важности параметров кластеризации, диагностической ценности и полученных порогов отсечения этих параметров, в первый год после СРТ “респондерами” можно считать пациентов, у которых относительное снижение КСО ЛЖ составило $\geq 10\%$, снижение КДО ЛЖ на $\geq 9\%$ по сравнению с дооперационными показателями. Через 2 года после СРТ критерии разделимости кластеров: “нереспондеры” так же, как и по данным первого года — те пациенты, у которых за 2 года изменение КСО и КДО ЛЖ не превышает 9%. При снижении КСО и КДО ЛЖ более чем на 37% и 40%, соответственно, пациент попадает в кластер “супер-респондеров”. Через 3 года после СРТ меняется граница между кластерами “нереспондеров” и “респондеров”, так при любом снижении КСО и КДО ЛЖ, отличным от нуля, за 3 года

после СРТ пациент попадает в кластер “респондеров”. Граница между “респондерами” и “супер-респондерами” остается такой же, как и при сроке 2 года (табл. 4).

Информационные модели прогноза эффективности СРТ

С помощью логистической регрессии построены прогностические модели попадания в кластер с отрицательной динамикой параметров обратного ремоделирования, т.е. в группу “нереспондеров”, и в кластеры с положительной динамикой, т.е. в группу “респондеров” и “супер-респондеров”, полученные на основе проведенного нами кластерного анализа (табл. 5). Для построения моделей использовались блоки параметров дооперационных стандартных протоколов, описанных в разделе “Материал и методы”.

Построенные модели на основе параметров дооперационных стандартных протоколов получились значимыми, но предсказательная мощность этих моделей низкая, точность классификации не превышает 62% (табл. 5). При использовании параметров, которые получены при имплантации ИЭУ, качество прогноза в первый год улучшилось, точность клас-

сификации повысилась до 70%. При использовании информации об изменении ФВ, КСО и КДО ЛЖ в первый год после начала СРТ удалось улучшить точность моделей прогноза для второго и третьего послеоперационного года, но их точность также не превысила 72%.

Обсуждение

Проведен анализ показателей результативности ресинхронизирующей терапии в течение трех лет с целью определения наиболее информативного послеоперационного срока для оценки эффективности СРТ, поиск надежного количественного правила оценки эффективности СРТ в указанные периоды и поиск предикторов изменения параметров обратного ремоделирования на этапах 1, 2, 3 года после СРТ по дооперационным данным и данным в указанные сроки наблюдения.

Сначала мы провели оценку ответа на СРТ с помощью параметров, характеризующих обратное ремоделирование ЛЖ. У большинства пациентов КСО и КДО ЛЖ уменьшается по сравнению с дооперационными в течение всех трех лет после СРТ. Темпы снижения этих показателей замедляются через 2 и 3 года после начала СРТ и статистически не отличаются от нуля. На основании этого можно рекомендовать оценивать изменение этих параметров через 1 год после имплантации системы СРТ. В то же время у большинства пациентов ФВ ЛЖ продолжает увеличиваться по сравнению с дооперационным показателем более длительный период на этапе трех лет после установки СРТ, хотя темпы роста ФВ ЛЖ через 2 и 3 года после операции также замедляются по сравнению с первым годом после имплантации. Учитывая, что в интервале от года до двух лет наблюдается прирост ФВ ЛЖ, достоверно отличный от нуля, а на этапе от двух до трех лет прирост статистически не отличается от нуля, можно рекомендовать оценивать изменение ФВ ЛЖ через 2 года после СРТ. Аналогичные результаты получены в исследованиях, которые отображены в обзоре Cleland JG, et al. [10].

Оценка клинического ответа на СРТ проводилась с помощью оценки изменения ФК ХСН в течение трех лет после начала СРТ. Снижение ФК ХСН наблюдается на всем протяжении исследования по сравнению с дооперационным, при этом положительную динамику изменения ФК ХСН за весь период наблюдения демонстрируют 70,1% пациентов. После 1 года положительная динамика наблюдается у 48,8%, а у 26% пациентов не наблюдается положительного изменения ни в первый год, ни в последующие рассматриваемые сроки, так что после первого года для 74,5% пациентов можно сделать вывод об клиническом ответе на терапию, в связи с этим можно рекомендовать оценку эффективности СРТ по изменению ФК ХСН через 1 год после имплантации.

На основе полученных результатов выдвинута гипотеза, что снижение ФК ХСН происходит раньше, чем обратное ремоделирование ЛЖ. Мы показали, что у пациентов, демонстрирующих снижение ФК ХСН через год после СРТ, объем ЛЖ и в конечную диастолу, и в конечную систолу значимо меньше по сравнению с объемом ЛЖ у пациентов без снижения ФК ХСН, но разница между ФВ ЛЖ в рассматриваемых группах остается статистически незначимой вплоть до 2 лет СРТ. Процесс обратного ремоделирования продолжается до 2 лет после начала СРТ, в то время как снижение ФК ХСН мы наблюдаем уже через год после имплантации и далее показатель в большинстве случаев не снижается. Эти наблюдения свидетельствуют в пользу гипотезы о более раннем снижении ФК ХСН по сравнению с обратным ремоделированием. Временной интервал для оценки успешности СРТ остается открытым вопросом [7, 10], в большинстве научных исследований успешность СРТ рассматривается через 6 мес. после терапии. Как показывают наши исследования, такой срок недостаточен для оценки эффективности терапии. Аналогичные выводы были сделаны в работе Кузнецова В., и др. [11], которые показали, что наибольшее число респондеров и все супер-респондеры появляются в отдаленном послеоперационном периоде. Более того, пациенты, демонстрирующие быстрый ответ на СРТ в раннем послеоперационном периоде до 3 мес., имели меньшую выживаемость в сроке до 5 лет после начала СРТ [11].

Количественные критерии оценки успешности СРТ также продолжают обсуждаться. В обзоре [4, 10] приведено порядка десяти критериев результативности СРТ, применяемых в разных исследованиях с использованием параметров обратного ремоделирования ЛЖ. Для объективизации количественных показателей для оценки эффективности СРТ мы применили двухэтапный кластерный анализ и провели автоматизированную классификацию пациентов в сроки 1, 2 и 3 года после СРТ по параметрам обратного ремоделирования. Для всех послеоперационных периодов относительное снижение КСО и КДО ЛЖ имеют высокую важность при разделении на кластеры, в то время как изменение ФВ ЛЖ неожиданно для нас было определено как наименее значимый параметр при кластеризации. В сроке 1 год после СРТ с хорошей разделительной способностью выделяется 2 кластера. Один кластер с отрицательной динамикой параметров обратного ремоделирования мы условно назвали “нереспондеры”, а кластер с положительной динамикой изменений параметров обратного ремоделирования — “респондеры”. Критерий оценки эффективности в первый год после СРТ на основе кластерного анализа: снижение КСО и КДО ЛЖ на 9% и более по сравнению с дооперационным, соответствует оценкам, применяемым для определения

респондеров во многих других исследованиях [4]. В последующие сроки после начала СРТ с хорошей разделительной способностью выделяется 3 кластера. Один кластер так же, как и в первый год, — “нереспондеры”. А вот пациенты с положительной динамикой делятся на 2 кластера, которые мы назвали “респондеры” и “супер-респондеры”. Стратификация пациентов в кластер “супер-респондеры” согласуется с исследованиями, которые говорят о появлении супер-респондеров именно в отдаленные послеоперационные периоды [11-13], и по нашим данным это происходит через 2 года после СРТ. Критерии делимости кластеров: “нереспондеры” так же, как и по данным первого года, те пациенты, у которых за 2 года изменение КСО и КДО ЛЖ не превышало 9%. При снижении КСО и КДО ЛЖ более чем на 37% и 40%, соответственно, пациент попадает в кластер “супер-респондеров”. Через 3 года после СРТ немного меняется граница между кластерами “нереспондеров” и “респондеров”, так при любом снижении КСО и КДО ЛЖ за 3 года после СРТ пациент попадает в кластер “респондеров”. Такой результат может быть связан с наименьшей, по сравнению с прошлыми периодами, когортой, равной 88 пациентам, данные которых использовались для кластеризации. Критерии попадания в кластер “супер-респондеров” совпадают с предыдущим периодом.

Используя критерии оценки успешности СРТ, полученные на основе проведенного нами кластерного анализа, с помощью логистической регрессии построены прогностические модели эффективности СРТ по дооперационным параметрам, получаемым в клинике при стандартных протоколах диагностики пациентов с ХСН. Хотя построенные модели демонстрируют статистическую значимость со значимыми коэффициентами при переменных моделей, предсказательная мощность этих моделей низкая. Так, построенная по дооперационным данным модель для предсказания ответа на терапию через 1 год включает только пол пациента, имеет коэффициент $R^2 < 0,22$, так что модель правильно описывает только 22% случаев, при этом точность классификации на рассмотренной выборке 62% — также низкая. С увеличением срока послеоперационного периода предсказательная мощность моделей еще снижается. При использовании дополнительных характеристик, получаемых при установке и настройке ИЭУ, а также параметров Δ КДО, Δ КСО, Δ ФВ ЛЖ через год после имплантации СРТ, для прогноза ответа в более отдаленные сроки через 2 и 3 года, предсказательная мощность моделей повышается, но R^2 не превышает 0,64, а точность классификации 72%. Полученные результаты указывают на то, что рассмотренные блоки параметров, получаемые в клинике при стандартных протоколах дооперационной диагностики

и стратификации пациентов для СРТ, не позволяют надежно прогнозировать эффективность СРТ в отдаленные послеоперационные сроки, что согласуется с исследованиями [14, 15]. Поиск предикторов эффективности СРТ продолжается, и мы надеемся, что в решении этой задачи могут помочь предсказания, сделанные в рамках персонифицированных моделей сердца.

Ограничения исследования. В исследовании рассмотрены интервалы, кратные 1 году после терапии, ретроспективные данные не позволили провести дополнительно исследование в 3, 6, 18, 30 мес. после терапии, что дало бы возможность более точно оценить сроки клинического ответа на СРТ и ответа по параметрам обратного ремоделирования ЛЖ.

Уменьшение численности пациентов в когорте через 2 и особенно через 3 года после СРТ по сравнению с числом пациентов после 1 года могло повлиять на точность оценки динамики показателей КДО, КСО, ФВ, ФК ХСН и точность кластеризации.

Заключение

В результате исследования определен срок для оценки клинического ответа и изменения параметров обратного ремоделирования ЛЖ после операции СРТ, что важно для оптимального выбора послеоперационного лечения пациентов. Для клинического ответа в большинстве случаев достаточного одного послеоперационного года. В то время как процесс обратного ремоделирования ЛЖ может продолжаться в среднем до двух лет.

При оценке эффективности СРТ по параметрам обратного ремоделирования наряду с изменением КСО ЛЖ необходимо учитывать изменение КДО ЛЖ. Изменение ФВ ЛЖ показало существенно меньшую значимость среди анализируемых параметров при оценке эффективности СРТ. На основе кластерной классификации пациентов установлено разделяющее правило для респондеров и нереспондеров в первый и второй послеоперационный год с точностью 97%: снижение КСО и снижение КДО ЛЖ на 9% и более по сравнению с дооперационными показателями.

Прогностические модели эффективности СРТ, обученные на имеющихся наборах дооперационных данных, регистрируемых в рамках стандартных протоколов диагностики пациентов с ХСН, обладают недостаточной точностью, чтобы использовать их в помощь принятия решений о целесообразности проведения терапии. Это обстоятельство указывает на необходимость привлечения дополнительных данных для улучшения качества прогноза.

Отношения и деятельность. Работа поддержана грантом РНФ № 19-14-00134.

Литература/References

1. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russ J Cardiol. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
2. Bleeker GB, Schalij MJ, Van Der Wall EE, Bax JJ. Postero-lateral scar tissue resulting in non-response to cardiac resynchronization therapy. Journal of cardiovascular electrophysiology. 2006;17(8):899-901. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00499.x.
3. Cleland JG, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. New England Journal of Medicine. 2005;352(15):1539-49. doi:10.1056/NEJMoa050496.
4. Zhang Q, Zhou Y, Yu C-M. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder. Current opinion in cardiology. 2015;30(1):40-9. doi:10.1097/HCO.0000000000000140.
5. Dickstein K, Normand C, Auricchio A, et al. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronisation therapy in 11 088 patients who is doing what to whom and how? European journal of heart failure. 2018;20(6):1039-51. doi:10.1002/ehfj.1142.
6. Bokeria L, Neminushchiy N, Postol A. Cardiac resynchronization therapy. Indications and novel approaches to the improvement of its efficiency. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(3):102-16. (In Russ.) Бокерия Л., Неминуший Н., Постол А. Сердечная ресинхронизирующая терапия. Формирование показаний и современные подходы к повышению эффективности метода. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(3):102-16. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-3-102-116.
7. Daubert C, Behar N, Martins RP, et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. European heart journal. 2017;38(19):1463-72. doi:10.1093/eurheartj/ehw270.
8. Tomassoni G. How to define cardiac resynchronization therapy response. J Innov Card Rhythm Manag. 2016;7:S1-7. doi:10.19102/icrm.2016.070003.
9. van't Sant J, Mast T, Bos M, et al. Echo response and clinical outcome in CRT patients. Netherlands Heart Journal. 2016;24(1):47-55. doi:10.1007/s12471-015-0767-5.
10. Cleland JG, Ghio S. The determinants of clinical outcome and clinical response to CRT are not the same. Heart failure reviews. 2012;17(6):755-66. doi:10.1007/s10741-011-9268-9.
11. Kuznetsov VA, Soldatova AM, Krinochkin DV, Enina TN. Cardiac resynchronisation therapy in patients with congestive heart failure: whether we should expect for an "early" response? Russian Heart Failure Journal. 2017;18(3):172-7. (In Russ.) Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Крinoчкин Д.В., Енина Т.Н. Сердечная ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: нужно ли ждать быстрого ответа. Журнал Сердечная недостаточность. 2017;18(3):172-7. doi:10.18087/rhfj.2017.3.2341.
12. Ghani A, Delnoy PPH, Adiyaman A, et al. Predictors and long-term outcome of super-responders to cardiac resynchronization therapy. Clinical cardiology. 2017;40(5):292-9.
13. Liu X, Hu Y, Hua W, et al. A Predictive Model for Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy: The QQ-LAE Score. Cardiol Res Pract. 2020;2020:3856294. doi:10.1155/2020/3856294.
14. Poulidakis E, Aggeli C, Sideris S, et al. Echocardiography for prediction of 6-month and late response to cardiac resynchronization therapy: implementation of stress echocardiography and comparative assessment along with widely used dyssynchrony indices. The international journal of cardiovascular imaging. 2019;35(2):285-94. doi:10.1007/s10554-018-01520-6.
15. Feeny AK, Rickard J, Patel D, et al. Machine learning prediction of response to cardiac resynchronization therapy: Improvement versus current guidelines. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2019;12(7):e007316. doi:10.1161/CIRCEP.119.007316.

Особенности электроанатомического субстрата фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию

Осадчий Ан. М.¹, Семенюта В. В.², Каменев А. В.³, Щербак С. Г.^{1,4}, Лебедев Д. С.³

Цель. Определить особенности электроанатомической структуры левого предсердия (ЛП) и субстрата аритмии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших SARS-CoV-2 инфекцию (COVID-19).

Материал и методы. В пилотное исследование включено 20 пациентов с ФП, которым выполнялась катетерная радиочастотная абляция. 10 пациентов перенесли COVID-19 и 10 пациентов взяты в качестве группы контроля. Определение субстрата ФП выполнялось методом анатомического и биполярного картирования. Анализировались зоны с амплитудой <0,25 мВ, <0,5 мВ, от 0,5 до 0,75 мВ включительно, и >0,75 мВ. Объем ЛП определялся на основании анатомической карты.

Результаты. Группы однородны по форме ФП, количеству пациентов после выполненной ранее изоляции легочных вен и сердечному ритму во время картирования. В группе COVID-19 наблюдалась более высокая площадь фиброзных зон с амплитудой <0,25 мВ (51,5±16,6% vs 29,1±16,1% в контрольной группе, p=0,007), <0,5 мВ (76,7±11,5% vs 45,6±22,7% в контрольной группе, p=0,001) и более низкая площадь интактного миокарда с амплитудой >0,75 мВ (11,6±8,0% vs 45,0±25,0% в контрольной группе, p=0,001). В группе COVID-19 в 7 случаях выполнена изоляция задней стенки из-за наличия низкоамплитудных зон. Из них трём пациентам операция выполнялась впервые. По результатам ROC-анализа, у пациентов после COVID-19 фиброзная ткань (<0,5 мВ) занимает более половины площади. А нормальная ткань (>0,75 мВ) ~30% и менее.

Заключение. Данное исследование показывает, что следствием SARS-CoV-2 инфекции может быть ремоделирование миокарда ЛП в виде диффузного фиброза. Субстрат аритмии у пациентов, перенесших COVID-19, может локализоваться не только в устьях легочных вен, но и в других областях ЛП. Это необходимо учитывать перед выполнением абляции, даже если операция проводится впервые. Рекомендуется выполнять амплитудное картирование всем пациентам, перенесшим SARS-CoV-2 инфекцию, с целью выявления фиброзных зон и планирования объема операции.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, коронавирусная инфекция, фиброз, амплитудное картирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹СПБ ГБУЗ Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБУ Национальный медицинский научно-исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Осадчий Ан. М.* — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-2406-942X, Семенюта В. В. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-9402-3179, Каменев А. В. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: нет, Щербак С. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой последипломного образования медицинского факультета, ORCID: нет, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, Заслуженный деятель науки РФ, г.н.с., руководитель НИО аритмологии, ORCID: 0000-0002-2334-1663.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
an_osadchy@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, ES — effect size, ROC — receiver operating characteristic, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SD — стандартное отклонение.

Рукопись получена 27.05.2021

Рецензия получена 15.06.2021

Принята к публикации 03.07.2021



Для цитирования: Осадчий Ан.М., Семенюта В.В., Каменев А.В., Щербак С.Г., Лебедев Д.С. Особенности электроанатомического субстрата фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4526. doi:10.15829/1560-4071-2021-4526

Electroanatomic substrate of atrial fibrillation in patients after COVID-19

Osadchy An. M.¹, Semenyuta V. V.², Kamenev A. V.³, Shcherbak S. G.^{1,4}, Lebedev D. S.³

Aim. To determine the features of left atrial electroanatomic structure and the arrhythmia substrate in patients with atrial fibrillation (AF) after coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. The pilot study included 20 patients with AF who underwent catheter radiofrequency ablation. Ten patients had COVID-19 and 10 patients were included as a control group. AF substrate was identified using anatomic and bipolar mapping. Zones with following amplitudes were analyzed: <0,25 mV, <0,5 mV, from 0,5 to 0,75 mV inclusive, and >0,75 mV. Left atrial volume was determined based on anatomic map.

Results. The groups were homogeneous in AF type, number of patients after prior pulmonary vein isolation, and heart rate during mapping. In the COVID-19 group, there was a higher area of fibrous zones with an amplitude of <0,25 mV (51,5±16,6% vs 29,1±16,1% in the control group, p=0,007), <0,5 mV (76,7±11,5% vs 45,6±22,7% in the control group, p=0,001) and a lower area of intact myocardium with an amplitude >0,75 mV (11,6±8,0% vs 45,0±25,0% in the control group, p=0,001). In 7 COVID-19 patients, the posterior wall was isolated due to low-amplitude zones. Of these, three patients underwent surgery for the first time. According to ROC

analysis, in patients after COVID-19, fibrous tissue (<0,5 mV) occupies more than half of the area, while normal tissue (>0,75 mV) — ~30% or less.

Conclusion. This study shows that SARS-CoV-2 infection may cause left atrial remodeling in the form of diffuse fibrosis. The arrhythmia substrate in patients after COVID-19 can be localized not only in pulmonary vein mouths, but also in other left atrial areas. This must be taken into account before ablation, even if the procedure is being performed for the first time. It is recommended to perform amplitude mapping for all patients who have had SARS-CoV-2 infection in order to identify fibrous zones and plan the operation extent.

Keywords: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, coronavirus infection, fibrosis, amplitude mapping.

Relationships and Activities: none.

¹City Hospital № 40 of Kurortny District, St. Petersburg; ²I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ³Almazov National Medical

Research Center, St. Petersburg; *Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia.

Osadchy An. M.* ORCID: 0000-0002-2406-942X, Semenyuta V.V. ORCID: 0000-0002-9402-3179, Kamenev A. V. ORCID: none, Shcherbak S. G. ORCID: none, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663.

*Corresponding author: an_osadchy@mail.ru

Received: 27.05.2021 Revision Received: 15.06.2021 Accepted: 03.07.2021

For citation: Osadchy An. M., Semenyuta V.V., Kamenev A. V., Shcherbak S. G., Lebedev D. S. Electroanatomic substrate of atrial fibrillation in patients after COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4526. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4526

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) с момента своего появления изучалась множеством исследователей по всему миру. На сегодняшний день последовательно увеличивается доля пациентов, которые перенесли заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2. Большое количество наблюдений показывает, что более тяжелое течение и высокая смертность при данной инфекции связаны с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Однако патогенез инфекции и влияние вируса на структуру сердца до конца не изучены.

Основным механизмом проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки является связывание его с ангиотензинпревращающим ферментом 2. Этот фермент также активно экспрессируется в сердечной ткани и в наибольшей степени — в самих кардиомиоцитах [1]. Предполагается, что именно через данный рецептор вирус может оказывать прямое патогенное действие на миокард.

В определенной степени тропность к ткани сердца не является уникальным свойством SARS-CoV-2. Аналогичным свойством обладают и другие, более изученные вирусы, в т.ч. другие коронавирусы человека — SARS-CoV и MERS-CoV, а также вирус гриппа H1N1 [2]. Опубликован ряд клинических наблюдений за пациентами с COVID-19, которые показывают, что повреждение миокарда наблюдается у 12-23% пациентов [3]. Морфологически такое повреждение не имеет специфических признаков и проявляется в виде умеренной мононуклеарной инфильтрации [4].

Проявления повреждения миокарда при COVID-19 достаточно разнообразны и неспецифичны. Имеют место изменения на поверхностной электрокардиограмме и трансторакальной эхокардиографии, в т.ч. ишемического характера. У некоторых пациентов наблюдается повышенный уровень тропонинов I и T, креатинфосфокиназы MB, а также маркера сердечной недостаточности — N-концевого пропептида натрийуретического гормона [5]. Причем высокий уровень тропонина I ассоциирован также с более тяжелым течением инфекции [6]. Однако повышение именно этого маркера как критерия повреждения миокарда при данном заболевании остается не совсем убедительным. Имеются данные, что тропонин I повышается у всех пациентов с COVID-19. А повышение >99 перцентиля наблюдаются в 8-12% случаев [7]. Также увеличение концентрации тропонина I наблюдается

у пациентов с почечной недостаточностью из-за замедленного метаболизма и выведения фермента из крови [3].

Повышенный уровень тропонина может отражать как повреждение миокарда ишемического генеза, так и инфекционный воспалительный процесс непосредственно в сердечной мышце. Ранее с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) уже было доказано, что некоторые виды коронавирусов могут вызывать острый миокардит [8].

У пациентов с фульминантным миокардитом на фоне COVID-19 значительно повышен интерлейкин-6 в крови, что, в свою очередь, ассоциируется с более тяжелым течением инфекции [5]. Также в сыворотке пациентов отмечается повышение и других провоспалительных цитокинов, например, CXCL10, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли-альфа и пр. [9]. Медиаторы воспалительного ответа, в особенности, трансформирующий фактор роста бета, способствуют процессам фиброза в ткани предсердий и изменению электрофизиологических свойств миокарда, повышая риск возникновения нарушений ритма сердца, в т.ч. фибрилляции предсердий (ФП) [10]. Это подтверждается недавними клиническими исследованиями, в которых аритмии у больных COVID-19 выявлялись в 12,9% случаев, из которых ФП наблюдалась у 61,5% пациентов [11].

Фиброз миокарда левого предсердия (ЛП) играет значимую роль в инициации и поддержании ФП, а также рецидиве после изоляции легочных вен [12]. Одним из методов определения электроанатомического субстрата ФП является контактное анатомическое и амплитудное картирование с помощью систем трехмерной эндокардиальной навигации. Совместное использование амплитудного картирования и МРТ с отсроченным контрастированием позволило установить, что зоны ЛП с амплитудой <0,5 мВ ассоциированы с зонами фиброза [13, 14].

Обширные низкоамплитудные зоны, ассоциированные с фиброзом миокарда ЛП, являются неблагоприятным прогностическим фактором высокого риска рецидива после изоляции легочных вен. Учитывая это, особенно актуально выполнять амплитудное картирование перед радиочастотной аблацией (РЧА) пациентам после перенесенной COVID-19, поскольку это может повлиять на тактику операции.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Контрольная группа (n=10)	COVID-19 (n=10)	p	ES
Возраст, лет	61±7 [56; 67]	66±6 [61; 70]	0,180	0,62
Пол Мужской/женский	8 (80%)/2 (20%)	4 (40%)/6 (60%)	0,085	0,41
ФП/ТП	4 (40%)	7 (70%)	0,301	0,35
Форма Пароксизмальная/персистирующая	4 (40%)/6 (60%)	3 (30%)/7 (70%)	0,639	0,10
Анамнез операций Первично/повторно	5 (50%)/5 (50%)	6 (60%)/4 (40%)	0,653	0,10
Исходный ритм Синусовый/ФП-ТП	5 (50%)/5 (50%)	1 (10%)/9 (90%)	0,070	0,44

Сокращения: ES — effect size, ФП — фибрилляция предсердий, ТП — трепетание предсердий.

Цель: определить особенности электроанатомической структуры ЛП и субстрата аритмии у пациентов с ФП, перенесших COVID-19.

Материал и методы

В пилотное исследование включено 20 пациентов с ФП, которым выполнялась радиочастотная катетерная абляция, в период с мая 2020г по май 2021г. Из них 10 пациентов перенесли COVID-19 и 10 пациентов взяты в качестве группы контроля. Критерием включения в группу COVID-19 была перенесенная респираторная вирусная инфекция, соответствующая клинике легкой или средней степени тяжести, с верификацией возбудителя методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Трое пациентов со средней степенью тяжести находились на стационарном лечении, остальные пациенты проходили лечение амбулаторно. У одного из амбулаторных пациентов заболевание протекало в энтеральной форме. Пациенты проходили полный курс лечения с последующим определением иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА), не ранее чем через 1 мес. Госпитализация для проведения РЧА выполнялась не ранее чем через 1,5 мес. после перенесенной инфекции. Среднее время от верификации вируса до выполнения операции составило 124±98 дней (минимум — 45; максимум — 313). Критерием включения в контрольную группу было отсутствие зарегистрированной COVID-19 за время пандемии, отсутствие зарегистрированных контактов с больными COVID-19, а также отсутствие антител класса IgG к SARS-CoV-2 методом ИФА анализа сроком не >1 мес. до момента операции. Двое пациентов контрольной группы после отрицательных результатов ИФА на антитела IgG прошли курс вакцинации за 1,5 мес. до операции. Критериями исключения из исследования являлись: наличие двух и более ранее перенесенных операций РЧА субстрата ФП, ве-

рифицированная SARS-CoV-2 инфекция методом ПЦР при отрицательном результате ИФА на антитела класса IgG, а также отрицательный ПЦР-тест при положительном результате ИФА на антитела класса IgG.

Всем пациентам перед госпитализацией выполнялся анализ ПЦР в реальном времени мазка из ротоглотки на РНК SARS-CoV-2. До включения в исследование у всех участников было получено письменное добровольное информированное согласие на выполнение медицинских вмешательств. Операция выполнялась под местной анестезией, доступ осуществлялся через правую общую бедренную вену, пункция межпредсердной перегородки проводилась под контролем рентгеноскопии иглой BRK-1. Определение электроанатомического субстрата ФП выполнялось методом автоматического анатомического и биполярного картирования с помощью системы CARTO 3 (Biosense Webster) и модуля Confidence аблационно-картирующим электродом SmartTouch ThermoCool или картирующим электродом LassoNav. Набор точек производился равномерно по передней, задней стенкам, крыше ЛП и в области венозных коллекторов. Точки в устьях легочных вен и кольце митрального клапана исключались из анализа. Площадь субстрата определялась с помощью стандартного инструмента “area measurement”. Анализировались амплитудные зоны в диапазоне <0,25 мВ, <0,5 мВ, от 0,5 до 0,75 мВ включительно, а также >0,75 мВ. Объем ЛП определялся на основании анатомической карты.

Статистический анализ проведен в программном обеспечении SPSS v.26 и STATISTICA 12. Нормальность распределения оценивалась методом Шапиро-Уилка. Количественные показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения (SD) с 95% доверительным интервалом (ДИ) (Mean±SD [ДИ -95%; ДИ +95%]), а также в виде медианы и квартилей (Me [Q25; Q75]). Значимость различий по количественным показателям оценивалась с помощью

Таблица 2

Результаты анализа анатомических и амплитудных карт

Показатель	Контрольная группа (n=10)	COVID-19 (n=10)	p	d Коэна
Объем левого предсердия, мл	101,2±40,5 [72,2; 130,1]	128,6±50,3 [92,5; 164,6]	0,197	0,599
Зона <0,25 мВ, %	29,1±16,1 [17,5; 40,6]	51,5±16,6 [39,6; 63,4]	0,007	1,370
Зона <0,5 мВ, %	45,6±22,7 [29,4; 61,8]	76,7±11,5 [68,4; 84,9]	0,001	1,728
Зона от 0,5 мВ до 0,75 мВ, %	9,4±3,7 [6,7; 12,0]	11,7±6,2 [7,3; 16,2]	0,312	0,465
Зона >0,75 мВ, %	45,0±25,0 [27,1; 62,9]	11,6±8,0 [5,9; 17,3]	0,001	1,799

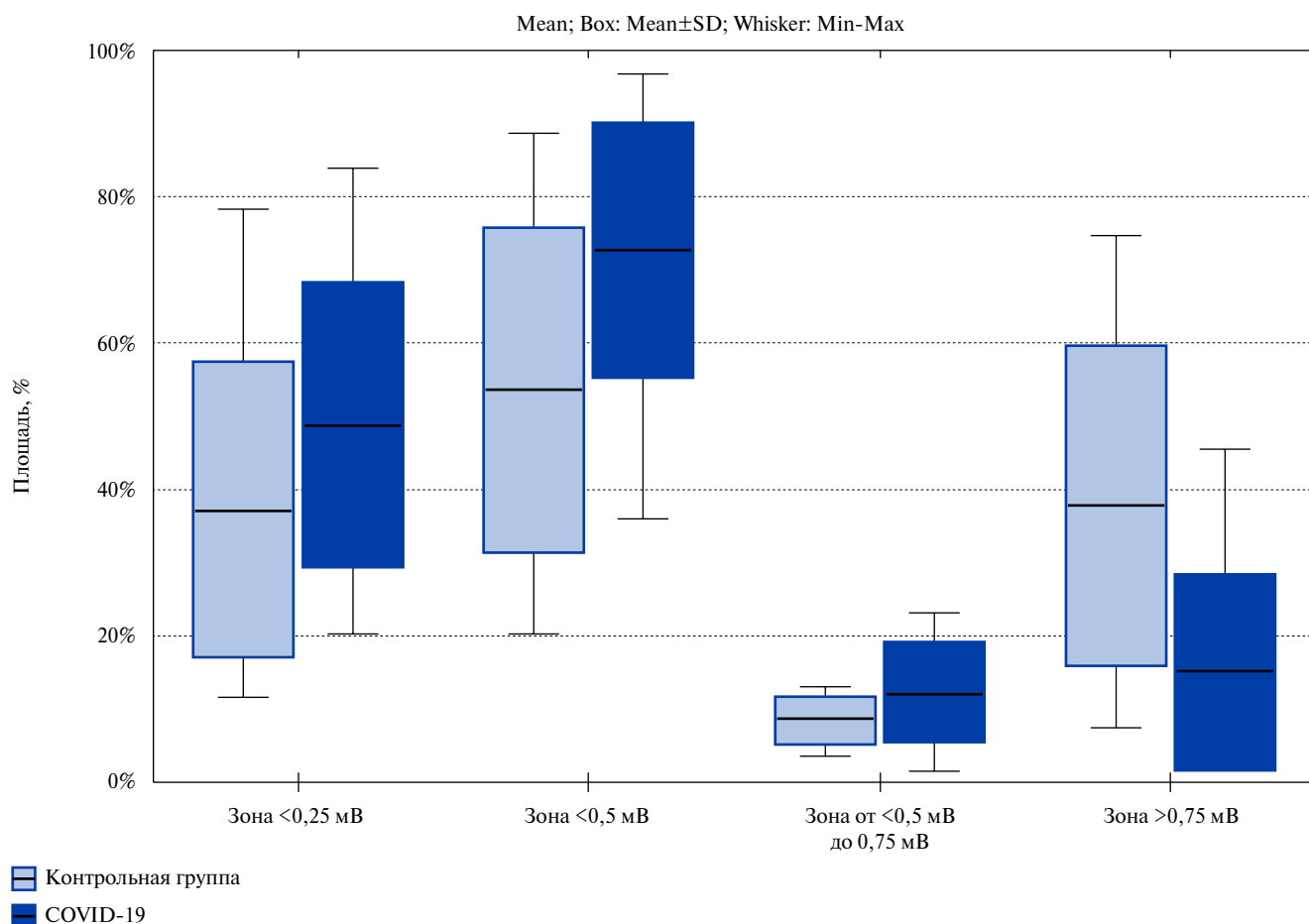


Рис. 1. Площадь амплитудных зон.

Сокращение: SD — standard deviation (стандартное отклонение).

t-критерия Стьюдента и t-критерия Уэлча, а также U-критерия Манна-Уитни. Размер эффекта представлен коэффициентом d Коэна, значение $d > 0,8$ расценивалось как высокий уровень эффекта. Для исключения влияния независимых факторов выполнялся многофакторный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки. Оптимальные пороговые значения количественных признаков определены ROC-анализом (receiver operating characteristic), точка отсечения выбрана методом Юдена. Проверка гипотезы о различиях в таблицах сопряженности оценивалась с помощью точного критерия Фишера и χ^2 -Пирсона, а размер эффекта (effect size, ES) — с по-

мощью ф-Пирсона и V-Крамера. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона и оценкой статистической значимости с помощью t-критерия. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$ и мощности теста $1-\beta > 0,8$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы однородны по форме ФП, количеству пациентов после выполненной ранее изоляции легочных вен и сердечному ритму во время картирования. Данные факторы как по отдельности, так

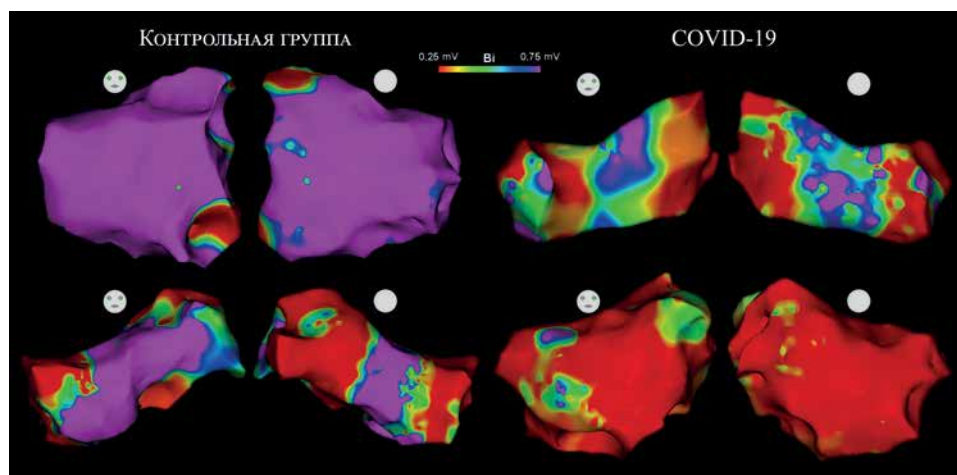


Рис. 2. Амплитудные карты пациентов.

Примечание: на рисунке представлены биполярные амплитудные карты ЛП. Красным цветом обозначены фиброзные зоны с амплитудой $<0,25$ мВ, фиолетовым — нормальная ткань с амплитудой $>0,75$ мВ. Оба пациента в контрольной группе прошли полный курс вакцинации за 1,5 мес. до операции. Сверху представлены амплитудные карты пациентов, которым операция выполнялась впервые, снизу — пациенты после выполненной ранее изоляции легочных вен. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: ЛП — левое предсердие.

Таблица 3

**Результаты корреляционного анализа с учетом времени
от верификации вируса SARS-CoV-2 до выполнения операции**

Показатель	Коэффициент Пирсона (R)	Коэффициент детерминации (R^2)	p
Объем левого предсердия, мл	0,44	0,189	0,209
Зона $<0,25$ мВ, %	-0,05	0,003	0,883
Зона $<0,5$ мВ, %	-0,39	0,150	0,269
Зона от 0,5 мВ до 0,75 мВ, %	-0,09	0,008	0,803
Зона $>0,75$ мВ, %	0,63	0,394	0,051

Таблица 4

Объем РЧА

Показатель	Контрольная группа (n=10)	COVID-19 (n=10)	p	ES
Изоляция устьев легочных вен	9 (90%)	9 (90%)	0,763	0
Изоляция задней стенки	1 (10%)	7 (70%)	0,010	0,61
Абляция КТИ	2 (20%)	3 (30%)	0,500	0,12

Сокращения: ES — effect size, КТИ — кава-трикуспидальный истмус.

и в сочетании не оказывали статистически значимого влияния на площадь анализируемых амплитудных зон ($p>0,05$).

Картирование проводилось непосредственно перед аблацией и, при наличии синусового ритма, выполнялось на предсердной стимуляции с циклом 600 мс. Количество набранных точек в группах значимо не отличалось (625 [491; 864] в контрольной группе, против 938 [680; 1035] в группе COVID-19, $p=0,1$). Результаты анализа анатомических и амплитудных карт представлены в таблице 2. У пациентов, перенесших COVID-19, статистически значимо и с высоким уровнем эффекта наблюдалась более высокая площадь фиброзных зон с амплитудой $<0,25$ мВ, $<0,5$ мВ и более низкая

площадь нормальной ткани предсердий с амплитудой $>0,75$ мВ (рис. 1, 2). В группе COVID-19 имеется тенденция к увеличению объема ЛП и площади зоны с замедленным проведением импульса с амплитудой в диапазоне от 0,5 до 0,75 мВ, уровень эффекта средний, но различия статистически незначимы. Данные изменения не показали корреляции с учетом времени от верификации вируса до выполнения операции (табл. 3).

Объем выполненных операций представлен в таблице 4. Изоляция задней стенки ЛП была выполнена 1 пациенту в контрольной группе. Причиной послужило отсутствие электрической активности в устьях легочных вен после выполненной ранее аблации. В группе COVID-19 изоляция задней стенки потребовалась

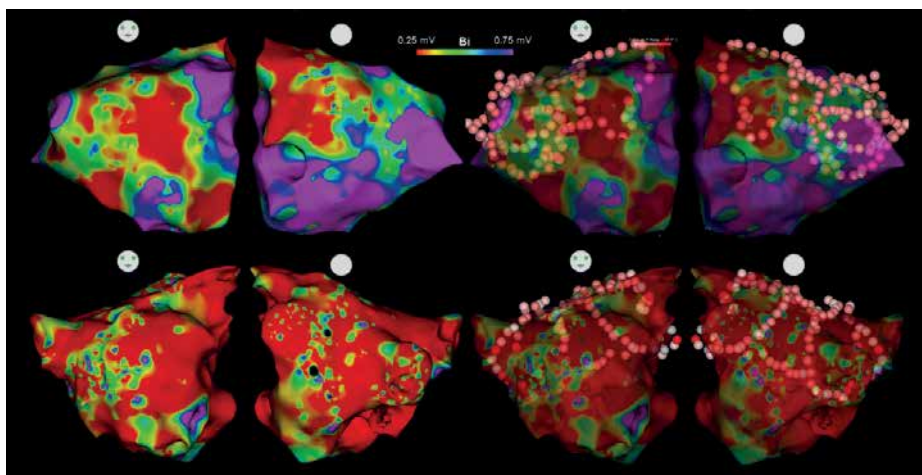


Рис. 3. Амплитудные карты пациентов группы COVID-19.

Примечание: на рисунке представлены биполярные амплитудные карты ЛП у двух пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию, которым впервые была выполнена операция РЧА в сочетании с изоляцией задней стенки ЛП. Красным цветом обозначены фиброзные зоны с амплитудой $<0,25$ мВ, фиолетовым — нормальная ткань с амплитудой $>0,75$ мВ. На картах справа спроецированы точки аблации. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция.

Таблица 5

Результаты ROC-анализа

Показатель	Cut-off point	Чувствительность	Специфичность	AUC $\pm$ SD [ДИ +95%; ДИ -95%]	p
Объем левого предсердия, мл	121,9	80%	80%	0,710 $\pm$ 0,128 [0,460; 0,960]	$>0,05$
Зона $<0,25$ мВ, %	40,5%	80%	80%	0,850 $\pm$ 0,085 [0,682; 1,018]	$<0,001$
Зона $<0,5$ мВ, %	58,6%	100%	70%	0,920 $\pm$ 0,060 [0,803; 1,037]	$<0,001$
Зона от 0,5 мВ до 0,75 мВ, %	10,7%	70%	70%	0,650 $\pm$ 0,129 [0,396; 0,904]	$>0,05$
Зона $>0,75$ мВ, %	29,8%	100%	70%	0,930 $\pm$ 0,055 [0,822; 1,038]	$<0,001$

Сокращения: AUC — площадь под ROC-кривой, ДИ — доверительный интервал, SD — стандартное отклонение.

в 7 случаях, причем у 3 пациентов операция выполнялась впервые (рис. 3). В одном случае также отсутствовала электрическая активность в устьях легочных вен после выполненной ранее изоляции. В остальных случаях причиной изоляции задней стенки послужило наличие диффузных низкоамплитудных зон в ЛП.

Как видно из результатов ROC-анализа (рис. 4), у пациентов после COVID-19 фиброзная ткань ($<0,5$ мВ) занимает более половины площади (табл. 5). А нормальная ткань ($>0,75$ мВ) ~30% и менее. Объем ЛП после перенесенной инфекции имеет тенденцию к увеличению и достигает >120 мл (максимальное значение — 206,9 мл).

Обсуждение

Набор точек амплитудной карты в представленной работе производился либо на синусовом ритме, либо при ФП. В обеих группах имеются пациенты

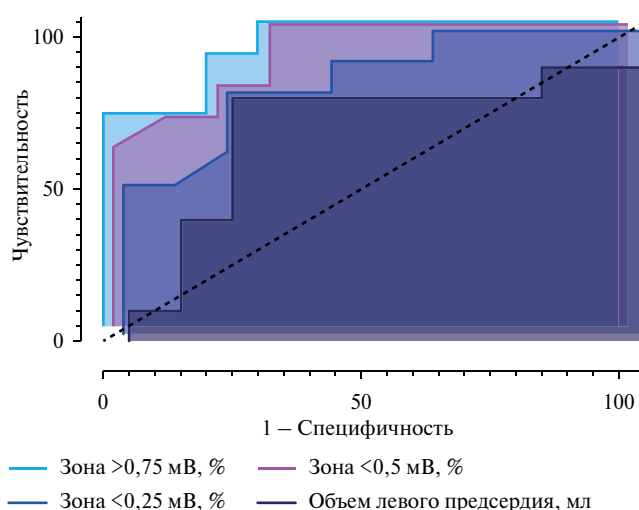


Рис. 4. ROC-кривые для анализируемых показателей.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

с пароксизмальной и персистирующей формами аритмии. В некоторых исследованиях описано влияние сердечного ритма и формы ФП на амплитуду сигнала при эндокардиальном картировании, однако в нашем исследовании это влияние не выявлено.

В одном из исследований сравнивались амплитудные карты на ФП и на синусовом ритме после электрической кардиоверсии у одних и тех же пациентов [15]. По результатам этого исследования, исходный ритм значимо коррелирует со средней амплитудой биполярного сигнала и зависит также от формы аритмии. При пароксизмальной форме средняя амплитуда выше, чем при персистирующей, причем как на синусовом ритме, так и при ФП. Из выводов исследования следует, что суммарная амплитуда $<0,5$ мВ, полученная во время ФП, соответствует амплитуде $<1,5$ мВ на синусовом ритме, и необходимо учитывать эту погрешность при сравнении данных групп пациентов. В то же время другие исследователи не подтвердили эти результаты [16].

Также данное заключение не соотносится с результатами других исследований, в которых сравнивались амплитудные карты и изображения фиброзных зон на МРТ с замедленным контрастированием. В данных исследованиях не учитывался ритм во время картирования и форма аритмии. Результаты обоих исследований показывают, что фиброзные зоны по данным МРТ с контрастированием имеют амплитуду $<0,5$ мВ [13, 14].

В другом исследовании также при сравнении амплитудных карт с изображениями фиброзных зон на МРТ с замедленным контрастированием, но у пациентов после выполненной ранее аблации точка отсечения для идентификации рубца выбрана $<0,2$ мВ для легочных вен и задней стенки и $<0,45$ мВ для остальных областей ЛП [17]. Авторы предполагают, что несоответствие точек отсечения связано с тем, что всем пациентам ранее выполнялась аблация устьев легочных вен. Авторы также допускают, что точка отсечения для фиброза, не связанного с аблацией, может отличаться. Однако при сравнении с изображениями МРТ с отсроченным контрастированием авторы выбрали точку отсечения $0,27$ мВ для определения рубцовой зоны.

Предполагается также, что свойствами аритмогенного субстрата обладает область с амплитудой $\leq 0,75$ мВ, поскольку она ассоциирована с замедлением проведения электрического импульса [18]. Однако отсутствуют убедительные доказательства, что область с амплитудой в диапазоне от $0,5$ мВ до $0,75$ мВ является фиброзной тканью.

Исходя из этого следует, что фиброзная ткань ЛП имеет амплитуду $<0,45$ – $<0,5$ мВ и не зависит ни от

сердечного ритма во время картирования, ни от формы аритмии. Поэтому нет необходимости учитывать погрешность средней амплитуды сигнала с ЛП при оценке площади фиброза.

Учитывая, что обширные фиброзные зоны ЛП являются неблагоприятным прогностическим фактором рецидива после изоляции легочных вен, некоторыми исследователями предложена методика модифицированного индивидуального подхода при аблации субстрата ФП [19]. Она заключается в выполнении изоляции задней стенки ЛП при наличии в ней фиброзных зон, выявленных при амплитудном картировании. В последующем крупном исследовании этих авторов обнаружено улучшение прогноза в отношении рецидива аритмии у пациентов с модифицированным подходом [20].

Ограничения исследования. Данное исследование является пилотным и в настоящее время продолжается. Из-за малого количества пациентов, удовлетворяющих критериям включения и исключения, было решено объединить пациентов, направленных на первичную операцию, с пациентами после ранее выполненной изоляции легочных вен, пациентов с разной формой ФП и разным сердечным ритмом во время картирования. Однако данные показатели как в однофакторном, так и в многофакторном анализе не оказали статистически значимого влияния на площадь анализируемых амплитудных зон.

Заключение

Данное исследование показывает, что следствием перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, может быть структурное ремоделирование миокарда ЛП в виде диффузного фиброза. Эти изменения могут быть обнаружены с помощью биполярного эндокардиального картирования. Установлено, что субстрат аритмии у пациентов, перенесших COVID-19, может локализоваться не только в устьях легочных вен, но и в области задней стенки, а также в других областях ЛП. Причем субстрат аритмии преимущественно представлен зонами фиброза с амплитудой $<0,25$ мВ и $<0,5$ мВ. Эти особенности необходимо учитывать перед проведением аблации и рассматривать возможность изоляции задней стенки ЛП, даже если операция по поводу ФП выполняется впервые. Поэтому рекомендуется выполнять амплитудное картирование всем пациентам, перенесшим SARS-CoV-2 инфекцию, с целью выявления фиброзных зон и планирования объема операции.

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

Литература/References

- Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1804-6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa311.
- Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003-8. doi:10.1111/jce.14479.
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45(3):230-2. doi:10.1007/s00059-020-04909-z.
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):390-1. doi:10.1016/j.pcad.2020.03.001.
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131-4. doi:10.1515/ccm-2020-0198.
- Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*. 2016;36(1):78-80. doi:10.5144/0256-4947.2016.78.
- Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636-43. doi:10.1038/s41591-020-1051-9.
- Hu Y-F, Chen Y-J, Lin Y-J, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):230-43. doi:10.1038/nrcardio.2015.2.
- Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal J, et al. Worldwide Survey of COVID-19-Associated Arrhythmias. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2021;14(3):285-95. doi:10.1161/CIRCEP.120.009458.
- Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. doi:10.1001/jama.2014.3.
- Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, et al. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: Success and limitations. *Hear Rhythm*. 2012;9(12):2003-9. doi:10.1016/j.hrthm.2012.08.039.
- Badger TJ, Daccarett M, Akoum NW, et al. Evaluation of left atrial lesions after initial and repeat atrial fibrillation ablation: lessons learned from delayed-enhancement MRI in repeat ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(3):249-59. doi:10.1161/CIRCEP.109.868356.
- Yagishita A, De Oliveira S, Cakulev I, et al. Correlation of Left Atrial Voltage Distribution Between Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation: Identifying Structural Remodeling by 3-D Electroanatomic Mapping Irrespective of the Rhythm. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(8):905-12. doi:10.1111/jce.13002.
- Saghy L, Callans DJ, Garcia F, et al. Is there a relationship between complex fractionated atrial electrograms recorded during atrial fibrillation and sinus rhythm fractionation? *Hear Rhythm*. 2012;9(2):181-8. doi:10.1016/j.hrthm.2011.09.062.
- Kapa S, Desjardins B, Callans DJ, et al. Contact Electroanatomic Mapping Derived Voltage Criteria for Characterizing Left Atrial Scar in Patients Undergoing Ablation for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(10):1044-52. doi:10.1111/jce.12452.
- 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;148(8):82-9. (In Russ.) Оршанская В. С., Каменев А. В., Белякова Л. А. и др. Электроанатомический субстрат левого предсердия и его прогностическая ценность при определении риска рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной изоляции легочных вен. Результаты проспективного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(8):82-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-82-89.
- Kottkamp H, Berg JAN, Bender R, et al. Box Isolation of Fibrotic Areas (BIFA): A Patient-Tailored Substrate Modification Approach for Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(1):22-30. doi:10.1111/jce.128709.
- Schreiber D, Rieger A, Moser F, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation with box isolation of fibrotic areas: Lessons on fibrosis distribution and extent, clinical characteristics, and their impact on long-term outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(9):971-83. doi:10.1111/jce.13278.



Молекулярные механизмы формирования фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом: какие биомаркеры использовать в клинической практике?

Ионин В. А.¹, Заславская Е. Л.¹, Барашкова Е. И.¹, Павлова В. А.¹, Борисов Г. И.¹, Аверченко К. А.¹, Морозов А. Н.¹, Баранова Е. И.^{1,2}, Шляхто Е. В.^{1,2}

Цель. Определить концентрации биомаркеров фиброза в крови у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в сочетании с метаболическим синдромом (МС) и проанализировать связь с фиброзом миокарда.

Материал и методы. В одномоментное исследование, проводившееся по типу "случай-контроль", было включено 547 обследованных в возрасте от 35 до 65 лет: пациенты с МС (n=373), из которых 202 больных с ФП, а группы сравнения составили пациенты с ФП без МС (n=110) и практически здоровые обследованные, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений (n=64). Пациентам с ФП и МС, которым проводилось электроанатомическое картирование перед процедурой радиочастотной изоляции устьев легочных вен (n=79), проводилась оценка степени выраженности фиброза миокарда левого предсердия (ЛП).

Результаты. Установлено, что концентрация профибротических биомаркеров, циркулирующих в крови у больных с ФП и МС выше, чем у пациентов с ФП без МС, и составляет: альдостерон (135,1 (80,7-224,1) и 90,1 (68,3-120,3) пг/мл, p<0,0001), галектин-3 (10,6 (4,8-15,4) и 5,8 (4,8-8,3) пг/мл, p=0,0001), GDF-15 (938,3 (678,3-1352,1) и 671,0 (515,7-879,5) пг/мл, p=0,001), TGF-beta1 (4421,1 (2513,5-7634,5) и 2630,5 (2020,7-3785,4) пг/мл, p=0,001), CTGF (167,8 (78,9-194,3) и 124,3 (74,4-181,9) пг/мл, p<0,0001), PIIINP (88,5 (58,6-120,4) и 58,9 (40,7-86,1) нг/мл, p<0,0001), PINP (3421,4 (1808,1-4321,7) и 2996,1 (2283,8-3894,3) пг/мл, p<0,0001). У пациентов с пароксизмальной формой более высокие концентрации TGF-beta1, CTGF и PINP, чем у больных с персистирующей и постоянной формами ФП. У больных с персистирующей ФП и МС концентрации галектина-3, альдостерона и PIIINP были выше, чем у пациентов с пароксизмальной ФП, а у больных с постоянной формой они были значительно ниже. Концентрация галектина-3 в плазме крови положительно коррелировала с концентрацией PINP (p=0,465, p<0,0001), PIIINP (p=0,409, p<0,0001), GDF-15 (p=0,369, p<0,0001), CTGF (p=0,405, p<0,0001). По данным многофакторного регрессионного анализа из всех изучаемых биомаркеров GDF-15 в большей степени влиял на концентрацию PIIINP (β=0,234, p=0,038), а галектин-3 на PINP (β=0,248, p<0,021). Установлены положительные корреляции степени выраженности фиброза миокарда ЛП с концентрацией галектина-3 (p=0,563, p<0,0001), PINP (p=0,620, p<0,0001), TGF-beta1 (p=0,390, p<0,0001) и CTGF (p=0,551, p<0,0001). По данным линейного многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимое влияние на распространенность фиброза ЛП среди изучаемых биомаркеров фиброза оказывают следующие: галектин-3 (β=0,432, p<0,0001), PINP (β=0,343, p=0,001) и PIIINP (β=0,286, p=0,008).

Заключение. Повышение концентрации профибротических биомаркеров галектина-3, TGF-beta1, CTGF, PIIINP и PINP в крови ассоциировано с увеличением степени выраженности фиброза миокарда ЛП и, вероятно, имеет патогенетическую роль в повышении риска ФП в когорте пациентов с МС.

Ключевые слова: альдостерон, галектин-3, GDF-15, TGF-beta1, CTGF, PINP, PIIINP, фибрилляция предсердий, метаболический синдром.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Ионин В.А.* — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, с.н.с. НИИССЗ НКИЦ, ORCID: 0000-0001-7293-1144, Заславская Е.Л. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-1209-7765, Барашкова Е.И. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-7888-4374, Павлова В.А. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-8479-0331, Борисов Г.И. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-3116-5671, Аверченко К.А. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0001-6973-7519, Морозов А.Н. — ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 с клиникой, зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения № 3, ORCID: 0000-0002-7047-432X, Баранова Е.И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Шляхто Е.В. — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ionin.v.a@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа.

Рукопись получена 03.07.2021

Рецензия получена 15.07.2021

Принята к публикации 16.07.2021



Для цитирования: Ионин В.А., Заславская Е.Л., Барашкова Е.И., Павлова В.А., Борисов Г.И., Аверченко К.А., Морозов А.Н., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Молекулярные механизмы формирования фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом: какие биомаркеры использовать в клинической практике? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4579. doi:10.15829/1560-4071-2021-4579

Molecular mechanisms of left atrial fibrosis development in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome: what biomarkers should be used in clinical practice?

Ionin V. A.¹, Zaslavskaya E. L.¹, Barashkova E. I.¹, Pavlova V. A.¹, Borisov G. I.¹, Averchenko K. A.¹, Morozov A. N.¹, Baranova E. I.^{1,2}, Shlyakhto E. V.^{1,2}

Aim. To determine the blood concentration of fibrosis biomarkers in patients with atrial fibrillation (AF) in combination with metabolic syndrome (MS) and to analyze the relationship with myocardial fibrosis.

Material and methods. This cross-sectional case-control study included 547 patients aged 35 to 65 years: experimental group — patients with MS (n=373), of which 202 patients had AF; comparison group — AF patients without MS (n=110); healthy subjects without cardiovascular diseases and metabolic disorders (n=64). Patients with AF and MS who underwent electroanatomic mapping before pulmonary vein isolation (n=79) were assessed for left atrial (LA) fibrosis severity.

Results. It was found that the blood concentration of circulating profibrogenic biomarkers in patients with AF and MS is higher than in patients with AF without MS: aldosterone (135,1 (80,7-224,1) and 90,1 (68,3-120,3) pg/ml, $p<0,0001$), galectin-3 (10,6 (4,8-15,4) and 5,8 (4,8-8,3) pg/ml, $p=0,0001$), GDF15 (938,3 (678,3-1352,1) and 671,0 (515,7-879,5) pg/ml, $p=0,001$), TGF-beta-1 (4421,1 (2513,5-7634,5) and 2630,5 (2020,7-3785,4) pg/ml, $p=0,001$), CTGF (167,8 (78,9-194,3) and 124,3 (74,4-181,9) pg/ml, $p<0,0001$), PIINP (88,5 (58,6-120,4) and 58,9 (40,7-86,1) ng/ml, $p<0,0001$), PINP (3421,4 (1808,1-4321,7) and 2996,1 (2283,8-3894,3) pg/ml, $p<0,0001$). Patients with paroxysmal AF have higher concentrations of TGF-beta1, CTGF and PINP than patients with persistent and permanent AF. In patients with persistent AF and MS, the concentrations of galectin-3, aldosterone, and PIINP were higher than in patients with paroxysmal AF, while in patients with permanent AF, they were significantly lower. The plasma concentration of galectin-3 positively correlated with levels of PINP ($p=0,465$, $p<0,0001$), PIINP ($p=0,409$, $p<0,0001$), GDF-15 ($p=0,369$, $p<0,0001$), CTGF ($p=0,405$, $p<0,0001$). According to multivariate regression, of all studied biomarkers, GDF-15 had a greater effect on PIINP concentration ($\beta=0,234$, $p=0,038$), and galectin-3 — on PINP ($\beta=0,248$, $p<0,021$). Positive correlations of the severity of left atrial fibrosis with the concentration of galectin-3 ($p=0,563$, $p<0,0001$), PINP ($p=0,620$, $p<0,0001$), TGF-beta-1 ($p=0,390$, $p<0,0001$) and CTGF ($p=0,551$, $p<0,0001$). According to linear multivariate regression, the most significant effect on LA fibrosis severity among the studied biomarkers is

exerted by galectin-3 ($\beta=0,432$, $p<0,0001$), PINP ($\beta=0,343$, $p=0,001$) and PIINP ($\beta=0,286$, $p=0,008$).

Conclusion. An increase in the blood concentration of profibrogenic biomarkers galectin-3, TGF-beta-1, CTGF, PIINP, and PINP is associated with an increase in LA fibrosis severity and probably has a pathogenetic role in increasing the AF risk in patients with MS.

Keywords: aldosterone, galectin-3, GDF-15, TGF-beta-1, CTGF, PINP, PIINP, atrial fibrillation, metabolic syndrome.

Relationships and Activities: none.

¹First Pavlov State Medical University, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Ionin V. A. * ORCID: 0000-0001-7293-1144, Zaslavskaya E. L. ORCID: 0000-0002-1209-7765, Barashkova E. I. ORCID: 0000-0002-7888-4374, Pavlova V. A. ORCID: 0000-0002-8479-0331, Borisov G. I. ORCID: 0000-0002-3116-5671, Averchenko K. A. ORCID: 0000-0001-6973-7519, Morozov A. N. ORCID: 0000-0002-7047-432X, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: ionin.v.a@gmail.com

Received: 03.07.2021 **Revision Received:** 15.07.2021 **Accepted:** 16.07.2021

For citation: Ionin V. A., Zaslavskaya E. L., Barashkova E. I., Pavlova V. A., Borisov G. I., Averchenko K. A., Morozov A. N., Baranova E. I., Shlyakhto E. V. Molecular mechanisms of left atrial fibrosis development in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome: what biomarkers should be used in clinical practice? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4579. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4579

Фибрилляция предсердий (ФП) встречается у 1,5% населения в развитых странах мира [1]. Метаболический синдром (МС) увеличивает риск возникновения ФП на 67%, как было показано ранее в проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study). Среди всех компонентов МС на процессы ремоделирования сердца в первую очередь влияет артериальная гипертензия (АГ) и абдоминальное ожирение [2, 3]. АГ способствует развитию ФП вследствие увеличения постнагрузки и формирования ремоделирования сердца, а также вследствие гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к структурным изменениям в миокарде с формированием субстрата аритмии — фиброза левого предсердия (ЛП) [3]. Доказательством роли АГ и РААС в развитии ФП является тот факт, что первичный альдостеронизм, характеризующийся наличием АГ и высоким уровнем альдостерона в крови, увеличивает риск ФП в 12 раз [4]. В последнее время уделяется особое внимание ожирению, в первую очередь

висцеральному, как возможной причине развития ФП [5]. Ожирение вызывает гемодинамические нарушения — увеличение объема циркулирующей плазмы, способствуя развитию дилатации, в т.ч. ЛП. Кроме того, жировая ткань обладает мощным фиброгенным и провоспалительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, способствует развитию апоптоза и фиброза. Известно, что в основе развития ФП лежат механизмы формирования электрической нестабильности миокарда, его ремоделирование и структурная перестройка. Вот почему такие профибротические состояния, как АГ, сердечная недостаточность, перенесенные инфаркты миокарда, воспаление, ожирение, сахарный диабет, играют ключевую роль в предрасположенности к развитию нарушения ритма. Вместе с тем молекулярные механизмы, лежащие в основе ремоделирования межклеточного матрикса предсердий, до сих пор не вполне определены. В настоящее время установлен ряд гуморальных факторов, обладающих фиброгенным действием: ангиотензин II, альдостерон, га-

лектин-3, трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и соединительнотканый фактор роста (CTGF), роль которых в развитии ФП в настоящее время активно изучается [6-9]. В исследованиях, посвященных проблеме развития фиброза, ранее было показано, что альдостерон регулирует продукцию TGF- β 1 и CTGF, которые, в свою очередь, являются плеiotропными триггерами для активации фибробластов, продукции проколлагенов I и III типов и формирования фиброза [10, 11]. Понимание механизмов развития ФП, в т.ч. при МС, имеет существенное значение для разработки подходов к профилактике и лечению этого патологического состояния. Поиск маркеров фиброза миокарда и предикторов развития и прогрессирования ФП у больных МС чрезвычайно актуален, т.к. это позволит выделять группы риска развития ФП и осуществлять первичную и вторичную профилактику данной аритмии.

Исходя из этого, целью исследования стало определение ассоциации маркеров фиброза — альдостерона, галектина-3, ростового фактора дифференцировки-15 (GDF-15), TGF- β 1, CTGF, N-концевых предшественников коллагена I и III в плазме крови со степенью выраженности фиброза миокарда ЛП пациентов с ФП и МС, а также выявление предикторов развития ФП у пациентов с МС.

Материал и методы

В период с 2014 по 2018гг обследовано 1307 пациентов с ФП, госпитализированных в отделение терапевтического профиля Университетской клиники. У 721/1307 (55,2%) была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 46/1307 (3,5%) патология клапанов, 80/1307 (6,1%) пациентов имели воспалительные заболевания сердца. В дальнейшее проспективное наблюдение были включены 547 обследованных обоих полов в возрасте 35-65 лет: пациенты с ФП и МС (n=202), с ФП без МС (n=110) с МС без ФП (n=171) и здоровые обследованные (n=64). В группу больных с ФП были включены пациенты с пароксизмальной (n=193), персистирующей (n=70) и постоянной (n=49) формами данной аритмии.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Все пациенты с МС имели 3 и более компонентов, диагностированных согласно критериям IDF (2005). Из исследования исключены пациенты с острыми и обострениями хронических воспалительных заболеваний, патологией клапанов сердца,

системными и онкологическими заболеваниями, а также пациенты с нарушениями функции почек и печени, заболеваниями щитовидной железы и первичным гиперальдостеронизмом, нарушениями мозгового кровообращения, операциями или другими интервенционными вмешательствами на сердце в анамнезе. У всех обследованных оценивали данные антропометрических, лабораторных и инструментальных исследований: электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ). Протокол ЭхоКГ выполнен в стандартных режимах на аппарате Vivid 7 (GE, США).

Все образцы плазмы и сыворотки крови были центрифугированы с последующей заморозкой при -40°C с последующим определением концентрации изучаемых биомаркеров с помощью стандартных наборов иммуноферментного анализа. Уровень альдостерона был определен в плазме крови, забор которой осуществлен в вертикальном положении, с помощью иммуноферментного анализа набором ELISA kit компании DBC Inc, Канада, минимальная концентрация определения — 15 пг/мл. Уровень галектина-3 в сыворотке крови был определен методом иммуноферментного анализа (ELISA kit, eBioscience, Австрия), позволяющего определить концентрацию в диапазоне 0,47-30,0 нг/мл. GDF-15 был определен в плазме методом иммуноферментного анализа по методике ELISA kit с помощью набора реагентов BioVendor Human GDF-15/MIC-1, Чехия, минимальная концентрация определения — 16,0 пг/мл. Концентрация TGF- β 1 была определена в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методике ELISA kit с помощью набора реагентов ProcartaPlex Human TGF- β 1 Simplex, Affymetrix (eBioscience), Австрия, минимальная концентрация определения — 8,6 пг/мл. Концентрация CTGF была определена в плазме крови методом иммуноферментного анализа по методике ELISA kit с помощью набора реагентов Human CTGF (High Sensitive) Aviscera Bioscience Inc., минимальная концентрация определения — 30,0 пг/мл. Концентрации N-концевого пропептида проколлагена I типа (PINP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP) были определены в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ELISA kit, Cloud-Clone Corp., США) в диапазоне для PINP — 33-5000 пг/мл, а для PIIINP — 2,14-400 нг/мл.

У пациентов с неэффективной антиаритмической терапией определены показания для интервенционного лечения ФП. В условиях рентгенооперационной с использованием нефлюороскопической системы электроанатомического картирования CARTO3 (Biosense Webster, США) и катетера с измерением силы контакта с миокардом ЛП (Smart Touch Thermocool, Biosense Webster, США) на фоне синусового ритма выполнялось построение биполярных амплитудных

Таблица 1

Клинические, лабораторные и ЭхоКГ характеристики обследованных лиц

Параметры	МС- ФП- n=64 (1)	МС+ ФП- n=171 (2)	МС- ФП+ n=110 (3)	МС+ ФП+ n=202 (4)	Статистическая значимость, р
Возраст, лет	54,3±7,6	57,7±8,2	56,2±6,8	58,1±5,2	p>0,05
Пол, муж./жен.	30/33	68/51	33/50	80/69	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	21,5±3,8	32,3±7,3	24,2±5,1	31,1±7,1	p _{1,2} <0,001 p _{1,4} <0,001
Окружность талии, см	76,5±5,1	112,3±10,5	79,1±10,7	113,9±13,5	p _{1,2} <0,001 p _{1,4} <0,001
Общий ХС, ммоль/л	4,9±0,9	5,4±1,1	4,8±1,2	5,2±1,2	p _{1,2} <0,001 p _{1,4} <0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8±0,3	3,4±0,3	3,1±0,3	3,1±0,4	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{1,4} <0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,6±0,3	1,2±0,3	1,4±0,3	1,3±0,4	p _{1,2} <0,001 p _{1,4} <0,001
ТГ, ммоль/л	1,0±0,3	2,1±0,8	1,3±0,4	1,7±1,2	p _{1,2} <0,001 p _{1,4} <0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,6	6,1±1,2	5,1±0,4	6,0±1,4	p _{1,2} <0,001 p _{1,4} <0,001
Эхокардиография					
Диаметр ЛП, мм	34,9±2,7	44,6±4,2	43,2±2,0	44,5±4,0	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{1,4} <0,001
Объем ЛП, мл	43,2±9,4	81,9±16,6	60,4±19,8	79,9±19,4	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{1,4} <0,001 p _{2,3} =0,01 p _{3,4} =0,01
Индекс объема ЛП, мл/м ²	24,3±4,9	39,2±9,7	30,4±9,0	40,1±11,2	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{1,4} <0,001 p _{2,3} =0,01 p _{3,4} =0,01
Объем ПП, мл	41,3±8,9	68,5±14,4	57,5±20,6	65,9±14,7	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{1,4} <0,001 p _{2,3} =0,01 p _{3,4} =0,01
Индекс объема ПП, мл/м ²	23,4±4,3	31,9±7,3	29,2±8,8	32,8±7,8	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{1,4} <0,001
ФВ ЛЖ, %	65,3±7,0	63,2±6,0	62,4±4,2	61,4±6,0	p>0,05
Длительность ФП, лет	-	-	4,4±1,2	4,6±2,2	p>0,05
Форма ФП	Пароксизмальная	-	83/110 (75,4%)	110/202 (54,4%)	
	Персистирующая	-	20/110 (18,2%)	50/202 (24,8%)	
	Постоянная	-	7/110 (6,4%)	42/202 (20,8%)	

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ХС — холестерин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, МС — метаболический синдром, ТГ — триглицериды, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

карт ЛП, карт оценки времени локальной активации. Оценка зон низкого вольтажа в спектре амплитуд 0,2-1,0 мВ с измерением их площади с использованием функции программного обеспечения навигационной системы CARTO3 “area measurement” проводилась в режиме “off line”. Распространенность фиброза оценивалась в процентах от общей площади ЛП.

Результаты исследования вносили в оригинальную базу данных. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (М) ± стандарт-

Таблица 2

Концентрации альдостерона, галектина-3, GDF-15, TGF-beta1, CTGF, PIIINP и PINP, циркулирующих в плазме и сыворотке крови больных с ФП и МС

Биомаркеры	МС- ФП- n=64 (1)	МС+ ФП- n=171 (2)	МС- ФП+ n=110 (3)	МС+ ФП+ n=202 (4)	Статистическая значимость, p
Альдостерон, пг/мл	97,0 (55,8-125,5)	122,5 (87,0-173,5)	90,1 (68,3-120,3)	135,1 (80,7-224,1)	$p_{1,2}<0,0001$ $p_{1,3}=0,625$ $p_{1,4}<0,0001$ $p_{2,3}=0,01$ $p_{2,4}=0,01$ $p_{3,4}<0,0001$
Галектин-3, нг/мл	3,2 (2,4-4,2)	4,9 (4,2-8,8)	5,8 (4,8-8,3)	10,6 (4,8-15,4)	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}<0,0001$ $p_{1,4}<0,0001$ $p_{2,3}=0,467$ $p_{2,4}<0,0001$ $p_{3,4}=0,0001$
GDF-15, пг/мл	439,1 (410,2-474,6)	739,7 (541,9-996,7)	671,0 (515,7-879,5)	938,3 (678,3-1352,1)	$p_{1,2}<0,0001$ $p_{1,3}<0,0001$ $p_{1,4}<0,0001$ $p_{2,3}=0,446$ $p_{2,4}=0,001$ $p_{3,4}=0,001$
TGF-beta1, пг/мл	1840,5 (1414,3-3720,4)	2560,4 (2145,3-4515,8)	2630,5 (2020,7-3785,4)	4421,1 (2513,5-7634,5)	$p_{1,2}=0,01$ $p_{1,3}=0,002$ $p_{1,4}<0,0001$ $p_{2,3}=0,929$ $p_{2,4}=0,002$ $p_{3,4}=0,001$
CTGF, пг/мл	74,5 (45,5-103,8)	133,0 (91,3-172,5)	124,3 (74,4-181,9)	167,8 (78,9-194,3)	$p_{1,2}<0,0001$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}<0,0001$ $p_{2,3}=0,347$ $p_{2,4}<0,0001$ $p_{3,4}<0,0001$
PIIINP, нг/мл	33,3 (23,5-42,6)	55,1 (37,7-86,9)	58,9 (40,7-86,1)	88,5 (58,6-120,4)	$p_{1,2}<0,0001$ $p_{1,3}<0,0001$ $p_{1,4}<0,0001$ $p_{2,3}=0,178$ $p_{2,4}<0,0001$ $p_{3,4}<0,0001$
PINP, пг/мл	1278,8 (775,1-2266,6)	2130,3 (1392,0-2820,1)	2996,1 (2283,8-3894,3)	3421,4 (1808,1-4321,7)	$p_{1,2}=0,008$ $p_{1,3}<0,0001$ $p_{1,4}<0,0001$ $p_{2,3}=0,067$ $p_{2,4}<0,0001$ $p_{3,4}=0,01$

Сокращения: МС — метаболический синдром, ФП — фибрилляция предсердий, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа.

ное отклонение (σ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающемся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25-75%), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна-Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух)

в параметрической статистике проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики — критерий Краскала-Уоллиса. При этом учитывалась поправка Бонферрони. При оценке значимости коэффициента корреляции использованы критерии Пирсона (r) при нормальном распределении и Спирмана (ρ) при ненормальном распределении показателей. Также использовались методы линейного однофакторного и многофакторного регресси-

Таблица 3

Концентрации альдостерона, галектина-3, GDF-15, TGF-beta1, CTGF, PIIINP и PINP, циркулирующих в плазме и сыворотке крови пациентов с МС и разными формами ФП

Биомаркеры	Пароксизмальная форма ФП n=110 (1)	Персистирующая форма ФП n=50 (2)	Постоянная форма ФП n=42 (3)	Статистическая значимость, p
Альдостерон, нг/мл	140,5 (90,4-182,2)	221,5 (107,4-272,9)	85,1 (72,5-111,5)	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}<0,0001$ $p_{2,3}<0,0001$
Галектин-3, нг/мл	8,9 (5,0-14,4)	12,5 (5,2-18,3)	6,3 (3,3-12,9)	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}<0,0001$
GDF-15, пг/мл	792,1 (619,9-1101,1)	982,4 (787,1-1252,0)	1345,0 (1102,7-1729,2)	$p_{1,2}<0,0001$ $p_{1,3}<0,0001$ $p_{2,3}<0,0001$
TGF-beta1, пг/мл	3678,5 (2279,8-6700,6)	2829,9 (1588,8-4349,4)	2228,3 (1839,9-2459,1)	$p_{1,2}=0,015$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,651$
CTGF, пг/мл	172,5 (106,7-208,5)	118,8 (79,2-200,4)	78,6 (61,6-97,5)	$p_{1,2}<0,0001$ $p_{1,3}<0,0001$ $p_{2,3}=0,001$
PIIINP, нг/мл	76,4 (55,6-120,5)	101,3 (84,9-147,1)	78,5 (62,3-89,7)	$p_{1,2}<0,0001$ $p_{1,3}=0,417$ $p_{2,3}\leq 0,0001$
PINP, пг/мл	4567,2 (2456,9-5567,4)	2806,3 (1600,0-4234,1)	1893,6 (1470,3-2521,1)	$p_{1,2}=0,018$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,003$

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа.

онного анализов при оценке влияния факторов на количественные переменные и биномиального регрессионного анализа для прогнозирования вероятности наступления события. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения IBM SPSS, версия 22.0.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы в распределении по полу и статистически значимо не различались по возрасту. Основные клинические, лабораторные и ЭхоКГ характеристики обследованных представлены в таблице 1.

В таблице 2 представлены данные о концентрациях изучаемых биомаркеров в сыворотке и плазме крови обследованных. Установлено, что концентрации альдостерона и галектина-3 в крови у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с МС без ФП и выше, чем у здоровых. Наиболее высокая концентрация TGF-beta1 выявлены у пациентов с ФП и МС, а значимых различий концентрации этого биомаркера в группах пациентов с МС без ФП и ФП без МС не установлено. Концентрации TGF-beta1 в сыворотке у пациентов с МС без ФП и ФП без МС не различались, но были выше, чем у здоровых. Концентрация CTGF в сыворотке крови у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с МС без ФП и выше, чем у здоровых.

При сравнении концентраций биомаркеров фиброза, циркулирующих в крови, установлено, что у пациентов с персистирующей формой ФП и МС более высокие уровни альдостерона, галектина-3 и PIIINP, чем у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП. Концентрация GDF-15 в плазме крови выше у пациентов с постоянной формой ФП, чем у больных с пароксизмальной и персистирующей формами. У пациентов с пароксизмальной формой ФП и МС уровни CTGF и PINP в плазме крови выше, чем у пациентов с персистирующей и постоянной формами. TGF-beta1 у пациентов с пароксизмальной формой выше, чем при персистирующей и постоянной ФП. Данные представлены в таблице 3.

Установлено, что концентрация галектина-3 в плазме крови положительно коррелировала с концентрацией PINP ($\rho=0,465$, $p<0,0001$), PIIINP ($\rho=0,409$, $p<0,0001$), GDF-15 ($\rho=0,369$, $p<0,0001$), CTGF ($\rho=0,405$, $p<0,0001$). Концентрация GDF-15 в большей степени коррелировала с PIIINP ($\rho=0,403$, $p<0,0001$), чем с PINP ($\rho=0,232$, $p=0,03$). В свою очередь, TGF-beta1 сильнее коррелировал с PIIINP ($\rho=0,329$, $p<0,0001$), а CTGF — с PINP ($\rho=0,386$, $p<0,0001$). По данным многофакторного регрессионного анализа из всех изучаемых биомаркеров GDF-15 в большей степени влиял на концентрацию PIIINP ($\beta=0,234$, $p=0,038$), а галектин-3 на PINP ($\beta=0,248$, $p<0,021$).

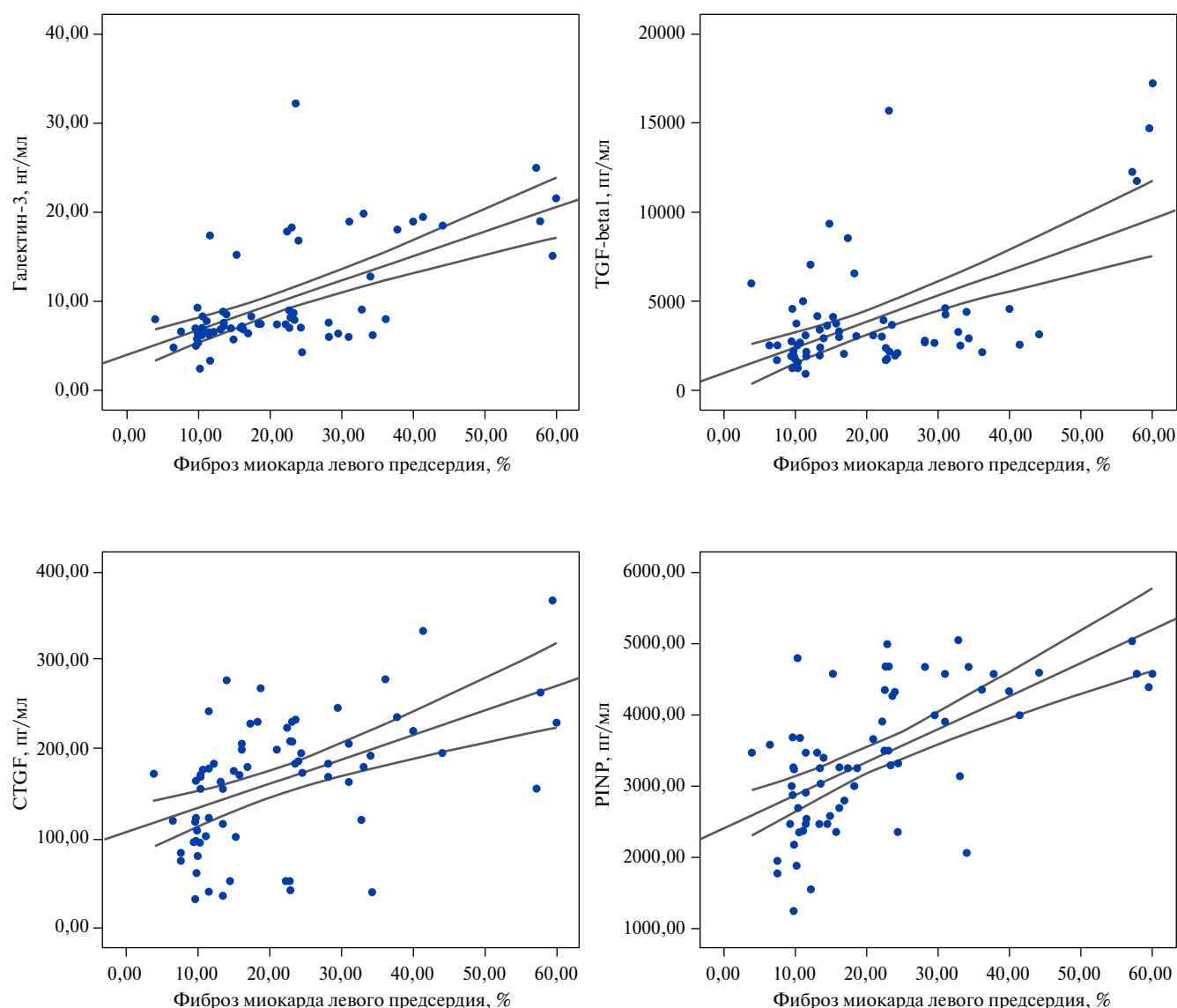


Рис. 1. Корреляции галектина-3, TGF-beta1, CTGF и PINP, циркулирующих в крови, со степенью выраженности фиброза миокарда у пациентов с ФП и МС.

Сокращения: TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I типа.

При анализе электровольтажных карт и оценке степени выраженности фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП, которым выполнялась радиочастотная изоляция устьев легочных вен, было выявлено, что фиброз ЛП более распространен у пациентов с ФП и МС, чем у больных с ФП без МС (26,1 (14,5-41,5)% и 10,5 (7,3-16,2)%, $p=0,028$). При оценке связи биомаркеров, циркулирующих в крови, у пациентов с ФП и МС, которым проводилось электроанатомическое картирование перед процедурой радиочастотной изоляции устьев легочных вен ($n=79$), выявлены положительные корреляции степени выраженности фиброза миокарда ЛП с концентрацией галектина-3 ($\rho=0,563$, $p<0,0001$), PINP ($\rho=0,620$, $p<0,0001$), TGF-beta1 ($\rho=0,390$, $p<0,0001$) и CTGF

($\rho=0,551$, $p<0,0001$), что продемонстрировано на рисунке 1. С целью детального анализа эти пациенты с ФП и МС были разделены на группы в зависимости от % фиброза ЛП, разбитого на квартили (25%, 50%, 75%). Установлено, что у больных с наибольшей выраженностью фиброза ЛП ($\geq 33\%$ — Q4) выявлены более высокие концентрации галектина-3, альдостерона, GDF-15 и проколлагенов I и III типов (табл. 4). По данным линейного многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимое влияние на распространенность фиброза ЛП (% фиброза) среди изучаемых биомаркеров фиброза оказывают следующие: галектин-3 ($\beta=0,432$, $p<0,0001$), проколлаген PINP ($\beta=0,343$, $p=0,001$) и проколлаген PIIINP ($\beta=0,286$, $p=0,008$).

Таблица 4

**Концентрации биомаркеров фиброза в крови у пациентов
с ФП и МС с различной степенью выраженности фиброза миокарда ЛП**

% фиброза ЛП, квартили (Q)	≤12,3% (Q1)	12,4-22,4% (Q2)	22,5-33,4% (Q3)	≥33,5% (Q4)	Статистическая значимость, p
Галектин-3, нг/мл	8,6 (5,9-13,4)	7,4 (6,7-16,0)	8,8 (6,4-18,3)	12,34 (9,3-18,8)	p _{1,2} =0,06 p _{1,3} =0,647 p _{1,4} =0,001 p _{2,3} =0,08 p _{2,4} =0,001 p _{3,4} =0,001
Альдостерон, пг/мл	68,7 (66,1-86,3)	110,0 (75,6-117,1)	89,0 (80,0-120,0)	123,4 (92,6-198,8)	p _{1,2} =0,001 p _{1,3} =0,01 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,07 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} =0,0001
GDF-15, пг/мл	725,9 (613,5-854,1)	641,5 (534,6-829,1)	687,5 (554,8-1501,4)	1020,1 (669,1-1243,9)	p _{1,2} =0,05 p _{1,3} =0,124 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,236 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} <0,0001
TGF-beta1, пг/мл	1961,6 (1434,9-1327,4)	3934,6 (3203,9-5355,4)	2643,1 (2165,9-4259,4)	3678,2 (2348,9-4751,4)	p _{1,2} =0,01 p _{1,3} =0,04 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,929 p _{2,4} =0,245 p _{3,4} =0,147
CTGF, пг/мл	179,8 (164,5-224,6)	175,4 (128,4-203,4)	120,9 (42,8-210,3)	220,9 (178,9-306,4)	p _{1,2} =0,359 p _{1,3} =0,01 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,04 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} <0,0001
PIIINP, нг/мл	58,3 (49,8-90,9)	59,4 (47,7-63,4)	61,6 (57,4-105,5)	92,2 (66,4-125,1)	p _{1,2} =0,959 p _{1,3} =0,781 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,854 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} <0,0001
PINP, нг/мл	2839,1 (1412,1-3458,1)	2986,1 (2623,1-3571,1)	3567,1 (2498,1-4986,1)	4344,1 (4122,1-4567,1)	p _{1,2} =0,899 p _{1,3} =0,01 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,04 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} <0,0001

Сокращения: ЛП — левое предсердие, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа.

Обсуждение

Патогенез ФП — это многогранный и сложный процесс, в основе которого лежат гемодинамические, структурные, электрофизиологические и молекулярные механизмы. Существует множество клинических факторов риска развития ФП, среди которых пожилой возраст, ИБС, патология щитовидной железы, хроническая сердечная недостаточность, хроническая легочная патология и другие [1]. В наше исследование не включались больные с органи-

ческими заболеваниями сердца, острыми и хроническими значимыми сопутствующими заболеваниями. У больных с МС, в отличие от групп сравнения, было диагностировано 3 и более компонентов МС, наиболее частыми среди них были АГ, абдоминальное ожирение, дислипидемия. АГ способствует развитию гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка, а также дилатации ЛП. В основе механизмов структурного ремоделирования миокарда, в т.ч. предсердий, важную роль играет альдостерон — один

из конечных продуктов РААС, регулирующих артериальное давление. Профибротическая роль альдостерона известна и в настоящее время не вызывает сомнений. Через механизм развития фиброза — возможного субстрата неклапанной ФП, альдостерон, в свою очередь, может выступать как предиктор этой аритмии. В 2015г опубликованы первые данные о изучении роли галектина-3 и альдостерона в развитии ФП и установлено, что концентрации этих биомаркеров выше у пациентов с ФП в сочетании с МС, по сравнению со значениями этих параметров у больных с МС без ФП [12]. В данном исследовании установлено, что концентрация альдостерона и галектина-3 у пациентов с ФП в сочетании с МС выше, чем у больных с изолированной ФП без МС, что, в свою очередь, подчеркивает связь данных биомаркеров с МС и его вкладом в развитие ФП. Из экспериментальных работ известно, что альдостерон выступает в качестве одного из основных первоначальных индукторов каскада фиброгенных факторов. Установлено, что альдостерон индуцирует секрецию галектина-3 посредством гиперактивации макрофагов, который, в свою очередь, индуцирует продукцию TGF-beta1, CTGF — эффекторных молекул, участвующих в активации фибробластов и избыточной продукции проколлагенов I и III типов в экстрацеллюлярный матрикс [6, 13]. В экспериментальной работе Schreier B. et al. было установлено, что альдостерон способен индуцировать фиброз в миокарде и почках через активацию синтеза TGF-beta1 и, как следствие, увеличение продукции проколлагенов с развитием сердечной недостаточности [14]. Альдостерон индуцирует синтез TGF-beta1, но в то же время TGF-beta1 взаимно усиливает выработку альдостерона и других профиброгенных факторов по механизму положительной обратной связи [15]. TGF-beta1 является представителем семейства белков, играющих важнейшую роль в эпителиально-мезенхимальной трансформации во время эмбриогенеза клапанных и перегородочных структур сердца и секретируется различными клетками: кардиомиоцитами, фибробластами, эндотелиальными и клетками эффекторами воспаления. Различные причины, лежащие в основе возникновения ФП, повышают уровень экспрессии TGF-beta1, который, в свою очередь, индуцирует интерстициальный фиброз [16]. Кроме того, TGF-beta1 способен регулировать транскрипцию и функцию основных натриевых каналов кардиомиоцитов [17].

Нами установлено, что концентрация TGF-beta1 в плазме крови у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с данным нарушением ритма без МС и значительно выше, чем у здоровых обследованных. В то время, как TGF-beta1 является ключевым индуктором фиброза, другой известный фактор роста (CTGF) содействует ему [18]. CTGF — представитель CCN (Cyr61, CTGF, nov) семейства белков, являю-

щийся одним из главных нижестоящих эффекторов в развитии фиброза, индуцированного TGF-beta1. В участках миокарда с активным ремоделированием выявлена совместная экспрессия CTGF и TGF-beta1 [19]. Ко WC, et al. установили, что экспрессия генов и секреция CTGF в ткани предсердий пациентов с ИБС и ФП выше, чем у больных с синусовым ритмом. Авторы также установили, что в экспериментальной модели на животных введение ангиотензина II вызывало повышение концентрации CTGF и пролиферацию фибробластов с образованием коллагена I типа, что, безусловно, способствовало возникновению ФП [9]. В работе Lavall D, et al. при культивировании предсердной ткани, полученной при биопсии предсердий у больных с патологией митрального клапана и ФП, было установлено, что минералокортикоидный гормон альдостерон повышал секрецию CTGF с активацией фибробластов и увеличением массы межклеточного матрикса [20]. Активность CTGF регулируется ангиотензином II и TGF-beta1, что усиливает развитие фиброза в совместном патогенетическом каскаде [21]. В когорте пациентов с ФП и МС мы установили, что концентрация CTGF в плазме крови значимо выше, чем у пациентов с ФП без МС и больных с МС без ФП. Выявлена положительная корреляция с галектином-3 и проколлагенами, циркулирующими в плазме крови. В патогенезе развития фиброза галектин-3 представляется ключевым пусковым фактором, запускающим сложные механизмы ремоделирования структуры миокарда. С одной стороны, он способен влиять на матричные металлопротеиназы, ограничивая деградацию экстрацеллюлярного матрикса. С другой стороны, активирует фибробласты и повышает синтез коллагена I и III типов, что хорошо изучено в экспериментальных моделях на животных [22]. N-концевые пропептиды проколлагенов I и III типов депонируются непосредственно в миокарде при различных заболеваниях сердца. В частности, в исследовании Lopez B, et al. установлена связь циркулирующего в крови PINP с развитием ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с гипертензией [23]. Связь данных биомаркеров с риском развития ФП установлена в многочисленных исследованиях ранее и более того доказано, что у пациентов с ФП в ткани ЛП преобладает депонирование в большей степени проколлагена I типа, а не проколлагена III типа [24, 25].

По результатам нашего исследования установлено, что концентрация PINP и PIIINP в плазме крови выше у пациентов с ФП в сочетании с МС в сравнении с больными с ФП без МС и выше, чем у пациентов с МС без данной аритмии. Установлена положительная корреляция галектина-3, TGF-beta1 и CTGF с концентрациями циркулирующих в плазме пропептидов PINP и PIIINP, что подчеркивает связь данных биомаркеров в развитии фиброза.

Дополнительный анализ полученных данных в группе пациентов с ФП в сочетании с МС с различными формами ФП позволил выявить, что у пациентов с пароксизмальной формой более высокие концентрации TGF-beta1, CTGF и PINP, чем у больных с персистирующей и постоянной формами ФП и, вероятно, данные биомаркеры играют более значимую роль в развитии ФП у пациентов с МС на ранних этапах развития аритмии. С другой стороны, у больных с персистирующей ФП и МС концентрации галектина-3, альдостерона и PIIINP, циркулирующие в крови были выше, чем у пациентов с пароксизмальной ФП, а у больных с постоянной формой они были значительно ниже, исходя из чего можно предполагать, что данные биомаркеры в большей степени определяют прогрессирование данной аритмии на этапе трансформации форм до более устойчивых. По результатам исследования обращает на себя внимание тот факт, что концентрация GDF-15 наиболее высокая у больных с постоянной формой ФП. Данный биомаркер также является важным в структуре патогенеза аритмии и носит роль индикатора неблагоприятного прогноза по риску сердечно-сосудистых осложнений у больных с ФП [26]. В работе установлено, что у пациентов с ФП в сочетании с МС концентрация GDF-15 выше, чем у больных с ФП без МС, что, вероятно, связано с компонентами МС, т.к. продукция данного биомаркера усиливается под влиянием воспаления, гипоксемии и метаболических нарушений [27].

Анализ данных о степени выраженности фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП, которым выполнялась радиочастотная изоляция устьев легочных вен, позволил нам установить, что распространенность фиброза ЛП у пациентов с ФП в сочетании с МС больше, чем у больных с ФП без МС. Ранее мы публиковали данные о том, что степень выраженности фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП и МС больше, чем у больных с ФП без МС, и ассоциирована с галектином-3 [28]. В настоящее время получено больше данных о взаимосвязи биомаркеров с фиброзом миокарда ЛП. Выявлены положительные корреляции степени выраженности фиброза миокарда ЛП не только с галектином-3 и TGF-beta1, но также с PINP и CTGF, что подтверждено данными линейного однофакторного регрессионного анализа. По данным линейного многофакторного регрессионного анализа установлено, что на распространенность фиброза миокарда ЛП более значимое влияние оказывают следующие биомаркеры — галектин-3, проколлагены — PIIINP и PINP. Проведенный анализ концентраций биомаркеров фиброза у пациентов с ФП в сочетании с МС в подгруппах больных с различной

степенью выраженности фиброза ЛП позволил установить, что изучаемые биомаркеры значимо повышены у больных с наиболее выраженной степенью фиброза (>33,5%), что согласуется с патогенетической ролью этих циркулирующих в крови субстанций в развитии и прогрессировании фиброза миокарда.

Таким образом, в данном исследовании изучена роль молекулярных маркеров фиброза в патогенезе ФП у пациентов с МС. Определение маркеров фиброза миокарда и предикторов развития и прогрессирования ФП у больных МС имеет большое значение, т.к. позволит выделять пациентов, имеющих высокий риск развития ФП и осуществлять первичную и вторичную профилактику данной аритмии. Фиброгенные факторы могут выступать в качестве потенциальной мишени для терапии у пациентов с ФП в сочетании с МС.

Ограничения исследования. Пациенты с ФП и МС получали лекарственные препараты (антиаритмические, гипотензивные, анти тромботические, статины), это лечение могло в некоторой степени повлиять на результаты исследования. Число пациентов, у которых была проведена оценка степени тяжести фиброза ЛП, было сравнительно немногочисленным, поэтому необходимо собрать больший объем данных и провести дальнейшее наблюдение за пациентами с МС. Для изучения прогностической роли изучаемых биомаркеров следует продолжить проспективное наблюдение за больными для получения данных о возможности использования в клинической практике.

Заключение

1. Концентрация в крови альдостерона, галектина-3, TGF-beta1, GDF-15, CTGF, PIIINP и PINP у больных с ФП в сочетании с МС выше, чем у пациентов с ФП без МС и выше, чем у больных с МС без аритмии.

2. У пациентов с пароксизмальной формой ФП и МС более высокие концентрации TGF-beta1, CTGF и PINP, чем у больных с персистирующей и постоянной формами ФП, а у больных с персистирующей ФП и МС концентрации галектина-3, альдостерона и PIIINP, циркулирующие в крови, выше, чем у пациентов с пароксизмальной ФП.

3. Концентрация галектина-3, TGF-beta1, CTGF и N-концевых предшественников коллагенов III и I типов ассоциированы с более высокой степенью выраженности фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП в сочетании с МС.

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

Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal*. 2010;159(5):850-6. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.005.
- Cuspidi C, Negri F, Sala C, et al. Association of left atrial enlargement with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: A tissue Doppler study in echocardiographic practice. *Blood Pressure*. 2012;21(1):24-30. doi:10.3109/08037051.2011.618262.
- Milliez P, Girel X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(8):1243-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.015.
- Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(16):2022-35. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.002.
- Ionin VA, Baranova EI, Zaslavskaya EL, et al. Galectin-3, N-terminal Propeptides of Type I and III Procollagen in Patients with Atrial Fibrillation and Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(16):5689. doi:10.3390/ijms21165689.
- Li J, Yang Y, Ng CY, et al. Association of plasma transforming growth factor- β 1 levels and the risk of atrial fibrillation: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(5). doi:10.1371/journal.pone.0155275.
- Musa H, Kaur K, O'Connell R, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor-AB signaling prevents electromechanical remodeling of adult atrial myocytes that contact myofibroblasts. *Heart Rhythm*. 2013;10(7):1044-51. doi:10.1016/j.hrthm.2013.03.014.
- Ko WC, Hong CY, Hou SM, et al. Elevated expression of connective tissue growth factor in human atrial fibrillation and angiotensin II-treated cardiomyocytes. *Circulation Journal*. 2011;75(7):1592-600. doi:10.1253/circj.CJ-10-0892.
- Han JS, Choi BS, Yang CW, Kim YS. Aldosterone-induced TGF- β 1 expression is regulated by mitogen-activated protein kinases and activator protein-1 in mesangial cells. *Journal of Korean Medical Science*. 2009;24(suppl.1):S195. doi:10.3346/jkms.2009.24.S1.S195.
- Terada Y, Ueda S, Hamada K, et al. Aldosterone stimulates nuclear factor-kappa B activity and transcription of intercellular adhesion molecule-1 and connective tissue growth factor in rat mesangial cells via serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase-1. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2012;16(1):81-8. doi:10.1007/s10157-011-0498-x.
- Ionin VA, Soboleva AV, Listopad OV, et al. Galectin 3 and aldosterone in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(4):79-83. (In Russ.) Ионин В.А., Соболева А.В., Листопад О.В. и др. Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(4):79-83. doi:10.15829/1560-4071-2015-04-79-83.
- Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(1):59-67. doi:10.1016/j.jchf.2014.08.002.
- Schreier B, Rabe S, Schneider B, et al. Aldosterone/NaCl-induced renal and cardiac fibrosis is modulated by TGF- β responsiveness of T cells. *Hypertension Research*. 2011;34(5):623-9. doi:10.1038/hr.2011.16.
- Huang W, Xu C, Kahng KW, et al. Aldosterone and TGF- β 1 synergistically increase PAI-1 and decrease matrix degradation in rat renal mesangial and fibroblast cells. *American Journal of Physiology — Renal Physiology*. 2008;294(6). doi:10.1152/ajprenal.00017.2008.
- Cao F, Li Z, Ding WM, et al. LncRNA PVT1 regulates atrial fibrosis via miR-128-3p-SP1-TGF- β 1-Smad axis in atrial fibrillation. *Molecular Medicine*. 2019;25(1). doi:10.1186/s10020-019-0074-5.
- Kaur K, Zaroso M, Ponce-Balbuena D, et al. TGF- β 1, Released by Myofibroblasts, Differentially Regulates Transcription and Function of Sodium and Potassium Channels in Adult Rat Ventricular Myocytes. *PLoS ONE*. 2013;8(2). doi:10.1371/journal.pone.0055391.
- Miyazono K, Kusanagi K, Inoue H. Divergence and convergence of TGF- β /BMP signaling. *Journal of Cellular Physiology*. 2001;187(3):265-76. doi:10.1002/jcp.1080.
- Chuva De Sousa Lopes SM, Feijen A, Korving J, et al. Connective tissue growth factor expression and Smad signaling during mouse heart development and myocardial infarction. *Developmental Dynamics*. 2004;231(3):542-50. doi:10.1002/dvdy.20162.
- Lavall D, Selzer C, Schuster P, et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(10):6656-68. doi:10.1074/jbc.M113.519256.
- Ahmed MS, Øie E, Vinge LE, et al. Connective tissue growth factor — A novel mediator of angiotensin II-stimulated cardiac fibroblast activation in heart failure in rats. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2004;36(3):393-404. doi:10.1016/j.yjmcc.2003.12.004.
- de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: A novel mediator of heart failure development and progression. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(9):811-7. doi:10.1093/eurjhf/hfp097.
- López B, González A, Querejeta R, Díez J. The use of collagen-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease. *Journal of Hypertension*. 2005;23(8):1445-51. doi:10.1097/01.hjh.0000173780.67308.f1.
- Duprez DA, Heckbert SR, Alonso A, et al. Collagen Biomarkers and Incidence of New Onset of Atrial Fibrillation in Subjects With No Overt Cardiovascular Disease at Baseline. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2018;11(10):e006557. doi:10.1161/CIRCEP.118.006557.
- Swartz MF, Fink GW, Sarwar M, et al. Serum Peptides for Collagen I and III Synthesis Predict Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery. *Heart Rhythm*. 2011;8(11):1827. doi:10.1016/j.hrthm.2011.09.051.
- Shoemaker MB, Stevenson WG. The ABC death risk score: is it time to start measuring GDF-15? Published online 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx584.
- Ost M, Igual Gil C, Coleman V, et al. Muscle-derived GDF15 drives diurnal anorexia and systemic metabolic remodeling during mitochondrial stress. *EMBO reports*. 2020;21(3). doi:10.15252/embr.201948804.
- Zaslavskaya L, Morozov N, Ionin V, et al. The role of transforming growth factor beta-1 and galectin-3 in formation of the left atrium fibrosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(2):60-6. (In Russ.) Заславская Е.Л., Морозов А.Н., Ионин В.А. и др. Роль трансформирующего фактора роста-бета1 и галектина-3 в формировании фиброза левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):60-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-60-66.



Перспективы применения препарата валсартан+сакубитрил при гипертоническом сердце

Овчинников А. Г.^{1,2}, Гвоздева А. Д.¹, Потехина А. В.¹, Виценя М. В.¹, Агеев Ф. Т.¹

Течение артериальной гипертонии часто осложняется развитием гипертрофии левого желудочка (или гипертонического сердца (ГС)). Основным "коридором" естественного течения ГС является развитие сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ). При СНсФВ значительно снижается биодоступность натрийуретических пептидов (НУП), в результате чего ослабевает активность внутриклеточной сигнальной оси цГМФ-РКГ, играющей ключевую роль в поддержании нормальной диастолической функции. Повысить активность этой оси можно с помощью ингибитора неприлизина сакубитрила. При СНсФВ наибольшей эффективности от препарата валсартан+сакубитрил (В+С) следует ожидать у пациентов с тяжёлой concentric гипертрофией левого желудочка, имеющих максимально выраженный синдром "дефицита НУП". Препарат В+С обладает чётким гипотензивным эффектом, вызывает реверсию гипертрофии и фиброза левого желудочка. Поскольку для СНсФВ до сих пор не найдено эффективных средств лечения, основным принципом лечения ГС должно являться предотвращение прогрессии диастолической дисфункции, что оправдывает применение В+С начиная с ранних/бессимптомных стадий ГС.

Ключевые слова: натрийуретический пептид, неприлизин, сакубитрил, гипертрофия левого желудочка, гипертоническое сердце, сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса.

Отношения и деятельность: нет.

¹Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия.

Овчинников А. Г.* — д.м.н., в.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий; профессор кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-3285-6148, Гвоздева А. Д. — аспирант отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0002-5684-9842, Потехина А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела легочной гипертензии и заболелания сердца, ORCID: 0000-0001-9290-9884, Виценя М. В. — к.м.н., н.с. отдела

амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0003-1996-3416, Агеев Ф. Т. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0003-4369-1393.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): artcardio@mail.ru

А-II — ангиотензин II, АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, В+С — препарат валсартан+сакубитрил, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГС — гипертоническое сердце, ГЦ_{раств} — растворимая гуанилатциклаза, ГЦ_{рец} — рецепторная гуанилатциклаза, ДД — диастолическая дисфункция, ДН — давление наполнения, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КМЦ — кардиомиоцит(ы), ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатoadреналаовая система, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, цГМФ — циклический гуанилмонофосфат, ANP — предсердный натрийуретический пептид, BNP — мозговой натрийуретический пептид, CNP — С-натрийуретический пептид, NO — оксид азота, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, PKG — протеинкиназа G, proANP — предшественник предсердного натрийуретического пептида, proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, TGF-β — трансформирующий ростовой фактор-β.

Рукопись получена 29.06.2021

Рецензия получена 15.07.2021

Принята к публикации 16.07.2021



Для цитирования: Овчинников А. Г., Гвоздева А. Д., Потехина А. В., Виценя М. В., Агеев Ф. Т. Перспективы применения препарата валсартан+сакубитрил при гипертоническом сердце. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4568. doi:10.15829/1560-4071-2021-4568

Potential of valsartan+sacubitril therapy in hypertensive heart disease

Ovchinnikov A. G.^{1,2}, Gvozdeva A. D.¹, Potekhina A. V.¹, Vitsenya M. V.¹, Ageev F. T.¹

The course of hypertension is often complicated by left ventricular hypertrophy (or hypertensive heart disease, HHD). The main "corridor" of natural HHD is development of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). With HFpEF, the bioavailability of natriuretic peptides (NP) is significantly reduced, as a result of which the activity of cGMP-PKG signaling pathway, which plays a key role in maintaining normal diastolic function, weakens. It is possible to increase the activity of this pathway using the neprilysin inhibitor sacubitril. In case of HFpEF, the greatest efficacy from valsartan+sacubitril therapy should be expected in patients with severe concentric LVH, who have the most pronounced natriuretic peptide deficiency. Valsartan+sacubitril therapy has a clear hypotensive effect, causes a reversal of left ventricular hypertrophy and fibrosis. Since no effective treatment has yet been found for HFpEF, the main way for HHD treatment should be to prevent the diastolic dysfunction progression, which justifies valsartan+sacubitril therapy starting from the early/asymptomatic stages.

Keywords: natriuretic peptide, neprilysin, sacubitril, left ventricular hypertrophy, hypertensive heart disease, heart failure with preserved ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

¹A. L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Ovchinnikov A. G.* ORCID: 0000-0003-3285-6148, Gvozdeva A. D. ORCID: 0000-0002-5684-9842, Potekhina A. V. ORCID: 0000-0001-9290-9884, Vitsenya M. V. ORCID: 0000-0003-1996-3416, Ageev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393.

*Corresponding author: artcardio@mail.ru

Received: 29.06.2021 **Revision Received:** 15.07.2021 **Accepted:** 16.07.2021

For citation: Ovchinnikov A. G., Gvozdeva A. D., Potekhina A. V., Vitsenya M. V., Ageev F. T. Potential of valsartan+sacubitril therapy in hypertensive heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4568. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4568

Артериальной гипертонией (АГ) страдает примерно 50% взрослого населения земного шара. АГ является распространённым, легко выявляемым и обратимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, инсульта, периферического атеросклероза и ухудшения когнитивных функций [1]. Течение АГ часто осложняется развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (или гипертонического сердца (ГС)), которая обнаруживается у 30% пациентов с любой АГ и у 90% лиц с тяжелой формой АГ [2]. ГЛЖ служит мощным и независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3]. Одной из наиболее эффективных лечебных мер при ГС является реверсия ГЛЖ, что сопровождается двукратным снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений [4]. В основе положительного прогностического влияния реверсии ГЛЖ лежит уменьшение выраженности фиброза миокарда и улучшение диастолической и систолической функции левого желудочка (ЛЖ) [2].

Патофизиологическая суть ГС

На начальном этапе гипертоническая ГЛЖ носит адаптивный характер — с помощью утолщения стенок желудочку удается нормализовать систолическое напряжение, что позволяет избежать снижения насосной функции (рис. 1). На клеточном уровне перегрузка давлением проявляется в виде утолщения кардиомиоцитов (КМЦ). В отличие от этого перегрузка объёмом (например, при митральной недостаточности) приводит к удлинению КМЦ. В таких случаях принято говорить об эксцентрической ГЛЖ, при которой, наоборот, происходит расширение ЛЖ. Гипертоническая ГЛЖ почти всегда формируется по концентрическому типу — лишь в этом случае от неё будет “патофизиологическая” польза. В одномомментном исследовании среди 204 последовательных пациентов с бессимптомным ГС не было выявлено ни одного случая эксцентричной ГЛЖ; в ходе естественного течения ГС эксцентрическая ГЛЖ появляется позже — на стадии сердечной недостаточности (СН) с сохранённой фракцией выброса (ФВ) (СНсФВ) [5].

Несмотря на своё компенсаторное начало, ГЛЖ — это “мина замедленного действия”. Уже на ранних стадиях в гипертрофированном миокарде можно обнаружить многочисленные изъяны: замедление расслабления и фиброз, апоптоз КМЦ, снижение скорости укорочения мышечных волокон, снижение коронарного резерва и др. [6]. Вот почему ГЛЖ — это патологический процесс с “компенсаторным оттенком”, о чём красноречиво свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований, согласно которым ГЛЖ является фактором неблагоприятного прогноза [3]. И если не пытаться противодействовать ГЛЖ, то у больного неминуемо разовьётся СН.

Основным фактором развития ГЛЖ является повышение артериального давления (АД); и чем большего снижения АД удаётся достичь, тем больше будет и реверсия ГЛЖ [7]. Любой из современных гипотензивных препаратов способен вызывать реверсию ГЛЖ [8]. Различия между пациентами по уровню АД объясняют лишь 68% вариабельности величины индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) [9], что указывает на наличие других, помимо АД, факторов развития ГЛЖ. На сегодняшний день идентифицированы некоторые гены, ассоциирующиеся с развитием ГЛЖ. Например, мутации гена корина — фермента, участвующего в процессинге предшественников натрийуретических пептидов, — встречаются лишь у лиц негроидной расы и ассоциируются с риском развития АГ и ГЛЖ [10].

Многие больные с АГ имеют сопутствующие заболевания, которые могут самостоятельно влиять на толщину миокарда. Так, сахарный диабет типа 2 и ожирение ассоциируются с перестройкой ЛЖ по концентрическому типу [11]. В развитии ГЛЖ также участвуют нейрогормональные системы, где наибольшее значение имеет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Влияние РААС на ГЛЖ реализуется главным образом за счёт тканевых (паракринных) РААС, которые в наибольшей степени подавляются блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА) [12]. Неслучайно среди всех гипотензивных препаратов именно БРА вызывают наибольшую реверсию ГЛЖ [8]. Основным эффектор РААС — ангиотензин-II (А-II) — стимулирует рост КМЦ и способствует высвобождению ряда гормонов и ростовых факторов: эндотелина, трансформирующего ростового фактора-β (TGF-β), ростового фактора фибробластов [13].

Фиброз миокарда — неотъемлемый атрибут ГЛЖ

При ГЛЖ в процесс вовлекаются не только КМЦ, но и фибробласты, которые, начиная с самых ранних стадий ГС, увеличивают выработку коллагена (рис. 1). Фиброз миокарда, так же как и ГЛЖ, до определённой степени представляет собой компенсаторную реакцию, суть которой заключается в укреплении межклеточных соединительнотканых подпорок. Благодаря этому предотвращается “скальзывание” КМЦ относительно друг друга, что обеспечивает временную и пространственную координацию силовых усилий как отдельных мышечных волокон, так и всего желудочка. Считается, что на стадии компенсаторной ГЛЖ мышечный и интерстициальный компоненты увеличиваются в равной степени; при прогрессировании заболевания интерстициальный компонент начинает расти быстрее, чем мышечный [14]. До тех пор, пока ГЛЖ сопровождается пропорциональным увеличением обоих компонентов, она носит адаптивный характер, и при

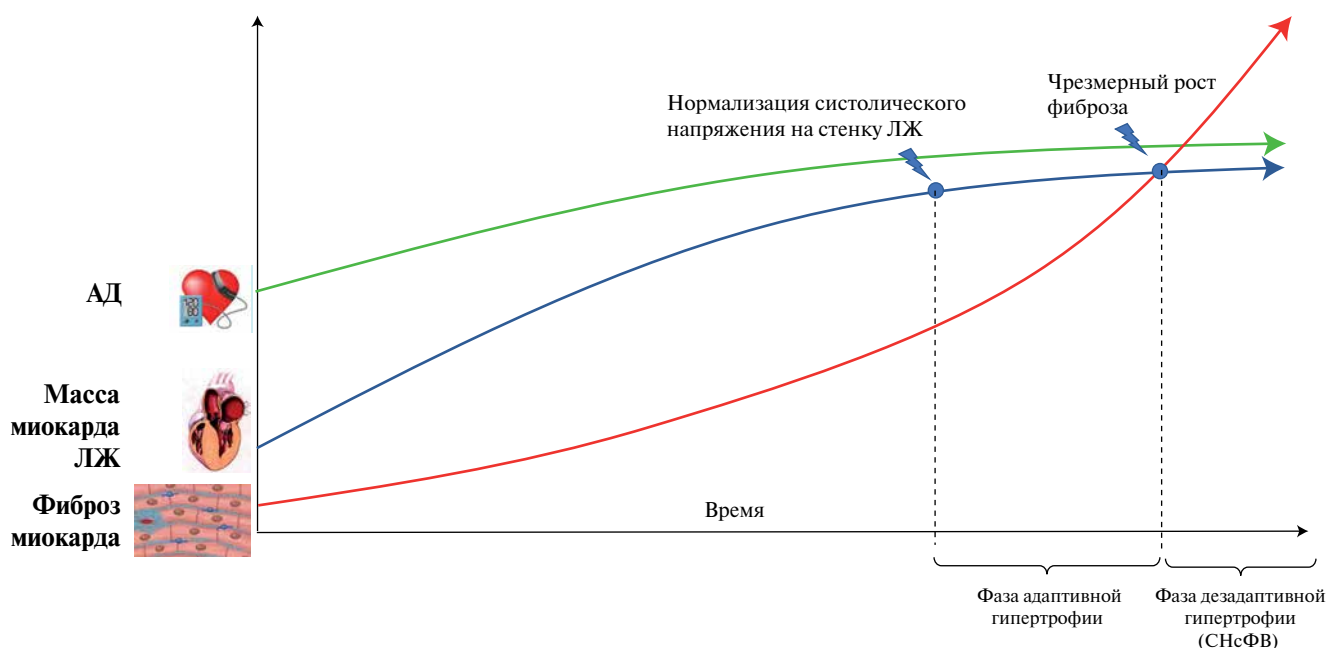


Рис. 1. Естественное течение ГК. Объяснения по тексту.

Сокращения: АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

устранении гемодинамической перегрузки возможна полная нормализация структуры миокарда (рис. 1). Однако, как только рост интерстициального компонента “выходит из-под контроля”, ГЛЖ переходит в разряд очевидного патологического процесса с последующим развитием СН [14].

Обнаружение временных различий в увеличении мышечного и интерстициального компонентов миокарда послужило поводом для предположения о различии в их трофических стимулах. Основным стимулом гипертрофии КМЦ принято считать гемодинамическую перегрузку, приводящую к растяжению клеточной мембраны и активизации сигнальных путей, связанных со структурами цитоскелета. В перестройке же внеклеточного пространства основную роль играют нейрогуморальные факторы, среди которых наибольшее значение имеют эффеоры РААС — А-II и альдостерон [14]. Но сколь тяжёлым фиброз бы ни был, он почти не влияет на толщину миокарда, поскольку на долю коллагена даже при выраженном фиброзе приходится не более 10-15% от объёма миокарда.

Естественное течение ГК

ГК включает в себя целый спектр состояний: от бессимптомной ГЛЖ до клинически выраженной СН, которая может развиваться по двум основным фенотипам: фенотипу с низкой ФВ (СНнФВ) и фенотипу с сохранённой ФВ (СНсФВ) [15]. До тех пор, пока сохраняется нормальная ФВ и отсутствуют симптомы СН, ГК носит компенсаторный/адаптивный

характер, но при появлении симптомов СН и/или снижении ФВ ГК переходит в разряд дезадаптивного процесса [15].

При ГК СНнФВ возникает крайне редко

Теоретически систолическая дисфункция ЛЖ при ГК может развиваться двумя способами: 1) по “внешнему” механизму — через инфаркт миокарда; 2) по “внутреннему” механизму — в результате утраты компенсаторной способности КМЦ противодействовать перегрузке давлением. Согласно классической парадигме естественного течения ГЛЖ, предложенной почти 60 лет назад Ф.З. Меерсоном [16] и подтверждённой экспериментально [17], бессимптомная ГЛЖ со временем неизбежно приводит к снижению сократимости ЛЖ, что связано с истощением адаптационных резервов его миокарда. Однако подобное течение ГЛЖ в клинических исследованиях было подтверждено лишь для гипертрофии отличного от АГ генеза — для аортального стеноза [18] и гипертрофической кардиомиопатии [19]. Что касается АГ, то в 2000-х гг были опубликованы результаты нескольких исследований, показавших крайне редкую встречаемость систолической дисфункции ЛЖ при ГК [20, 21]. Об этом же говорят и результаты нашего ретроспективного когортного исследования, в котором при длительном наблюдении за 223 пациентами с бессимптомным ГК (медиана наблюдения составила 8,1 года) систолическая дисфункция ЛЖ по “внутреннему” механизму возникла лишь у 7% пациентов, причём во всех случаях была незначительной [22].

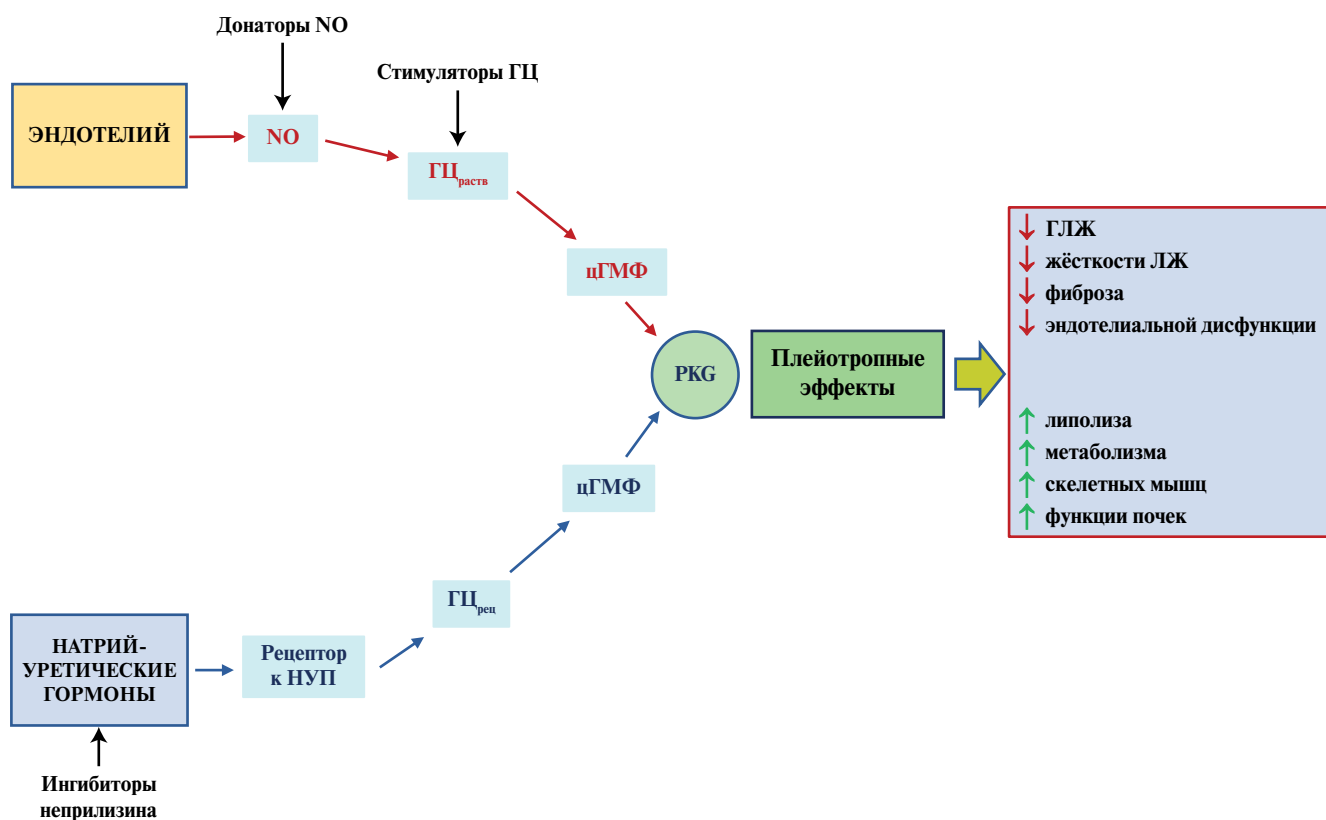


Рис. 2. Роль внутриклеточного сигнального пути цГМФ-PKG.

Примечание: оксид азота (NO), образуемый эндотелиальными клетками, проникает внутрь КМЦ, где стимулирует растворимую гуанилатциклазу (ГЦ_{раств}). Под действием ГЦ_{раств} образуется вторичный внутриклеточный мессенджер циклический гуанилмонофосфат (цГМФ), который, в свою очередь, активирует протеинкиназу G (PKG). Натрийуретические гормоны прикрепляются на поверхности КМЦ к соответствующим рецепторам и активируют иную гуанилатциклазу — так называемую рецепторную гуанилатциклазу (ГЦ_{рец}), связанную с этими рецепторами. Под действием ГЦ_{рец} также образуется цГМФ (но уже в другом внутриклеточном компартменте) с последующей активацией PKG. Ингибиторы неприлизина (сакубитрил) стимулируют сигнальный путь, связанный с натрийуретическими гормонами.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГЦ_{раств} — растворимая гуанилатциклаза, ГЦ_{рец} — рецепторная гуанилатциклаза, КМЦ — кардиомиоцит(ы), ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, цГМФ — циклический гуанилмонофосфат, NO — оксид азота, PKG — протеинкиназа G.

При ГС СНсФВ возникает исключительно часто

К сожалению, за поддержание своей насосной функции гипертрофированный ЛЖ вынужден “расплачиваться” своей диастолической функцией, которая нарушена у всех без исключения больных с ГЛЖ и со временем становится всё хуже, приводя к СНсФВ. АГ является основным “поставщиком” больных с СНсФВ — >90% больных с СНсФВ имеют АГ [23]. СНсФВ характеризуется тяжёлым течением и неблагоприятным прогнозом [24], и для этого фенотипа СН до сих пор не найдено эффективных средств лечения.

В упомянутом выше когортном исследовании у 72% больных с ГС, изначально не имевших симптомов СН, за ~8 лет наблюдения развилась СНсФВ, что было связано с прогрессией диастолической дисфункции (ДД) [22]. Интересно, что за это время средний ИММЛЖ почти не изменился, поскольку миокард утолщается лишь до того момента, когда будет достигнуто нормальное систолическое напряжение, после чего надобность в дальнейшем утолщении

отпадает. Нормализация систолического напряжения, по-видимому, достигается уже на стадии бессимптомной ГЛЖ; все же последующие изменения обусловлены изменением качественной составляющей миокарда (нарастанием фиброза), что и предопределяет переход от бессимптомного течения ГС к СНсФВ (рис. 1). Для того, чтобы фиброз привёл к повышению жёсткости миокарда и повышению давления наполнения (ДН), содержание коллагена должно увеличиться вдвое [25], поэтому от момента первичной диагностики ГЛЖ до появления одышки, связанной с повышением ДН ЛЖ, обычно проходит несколько лет.

Почему при ГС прогрессирует ДД?

Развитие СНсФВ при ГС связано с прогрессией ДД, что, в свою очередь, обусловлено несколькими патологическими процессами: фиброзом миокарда (основной процесс), замедлением расслабления, повышением остаточного напряжения КМЦ [26]. В гипертрофированном миокарде все эти процессы запускаются с помощью низкоинтенсивного хро-

нического воспаления коронарных микрососудов [27]. В экспериментальных моделях с перегрузкой давлением в гипертрофированном миокарде помимо фиброза всегда обнаруживаются и признаки воспаления, при этом области фиброза и воспаления полностью совпадают, воспаление случается раньше фиброза, и если удаётся подавить воспаление, то не будет и фиброза [28].

Откуда в гипертрофированном миокарде берётся воспаление? Большинство больных с ГЛЖ и СНсФВ имеют сопутствующие заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет типа 2, хроническую болезнь почек, хроническую обструктивную болезнь лёгких, анемию [27]. Эти заболевания поддерживают в организме хронический провоспалительный статус, который проявляется высоким уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов. Последние и “запускают” дисфункцию эндотелия коронарных микрососудов, что в конечном счёте и приводит к ДД.

Активированные коронарные эндотелиальные клетки накапливают внутри себя активные формы кислорода, которые блокируют образование оксида азота (NO). В норме NO легко проникает через мембрану КМЦ и активирует в цитоплазме растворимую гуанилатциклазу (ГЦ_{раств}) с последующим образованием вторичного внутриклеточного мессенджера циклического гуанилмонофосфата (цГМФ). С помощью цГМФ поддерживается высокая активность предшественника предсердного натрийуретического пептида (proANP) протеинкиназы G (PKG) — фермента, играющего ключевую роль в нормальном функционировании сердца в диастолу (рис. 2).

Нехватка NO приводит к падению активности PKG со всеми вытекающими последствиями: устраняется тормозящее влияние со стороны PKG на внутриклеточные прогипертрофические стимулы [29]; молекулы титина находятся в “недофосфорилированном” состоянии, что приводит к росту остаточного напряжения КМЦ и, соответственно, более крутому подъёму ДН [30]. В миокарде пациентов с СНсФВ внутриклеточная концентрация цГМФ и уровень активности PKG были существенно ниже, а остаточное напряжение КМЦ выше по сравнению с больными с СНнФВ [31]. В условиях низкой активности PKG также снижается фосфорилирование белков, играющих важную роль в расслаблении миокарда: фосфоламбана, тропонина I, кальциевых каналов L-типа.

Активированные коронарные эндотелиальные клетки также экспрессируют на своей поверхности молекулы адгезии, что благоприятствует миграции моноцитов в субэндотелиальное пространство, где они превращаются в макрофаги и начинают вырабатывать основной цитокин фиброза — TGF- β [32]. В миокарде больных с СНсФВ наблюдается значительное скопление активированных макрофагов, что

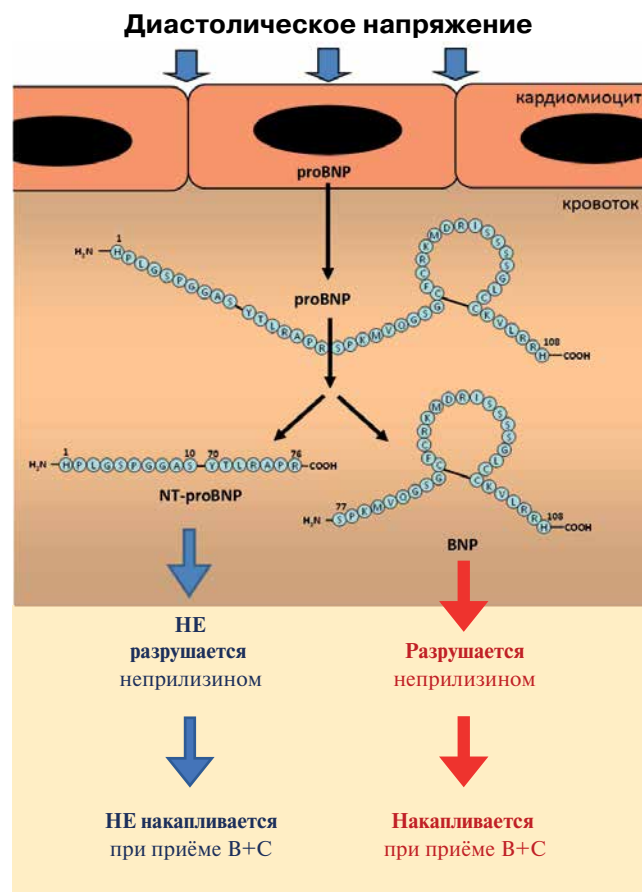


Рис. 3. “Круговорот” ВНР.

Примечание: BNP вырабатывается преимущественно в КМЦ желудочков и выделяется в кровоток в виде прогормона, и уже в кровотоке подвергается расщеплению на активный С-фрагмент и неактивный N-фрагмент в соотношении 1:1.

Сокращения: В+С — препарат валсартан+сакубитрил, КМЦ — кардио-мозг(ы), BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

ассоциируется с активацией фибробластов и избыточным отложением коллагена [33]. На сегодняшний день имеются экспериментальные доказательства того, что активация PKG улучшает расслабление и повышает податливость ЛЖ [31].

Таким образом, при лечении ГС, помимо снижения постнагрузки (нормализации АД), не менее важна и борьба с микрососудистым воспалением и его последствиями. И здесь могут пригодиться средства, способные активировать внутриклеточную сигнальную ось π ГМФ-РКГ.

Натрийуретический пептид — альтернативный механизм активации внутриклеточной сигнальной оси пГМФ-РКГ

В миокарде помимо NO существует ещё один механизм активации оси цГМФ-PKG — через натрийуретические пептиды (НУП). Семейство НУП вклю-

чает в себя три пептида: предсердный (ANP), мозговой (BNP) и С-пептид (CNP). BNP вырабатывается преимущественно в желудочках сердца, ANP — в предсердиях, CNP — в эндотелии сосудов. Биологические эффекты НУП обусловлены их взаимодействием с рецепторами А- и В-типов. Прикрепляясь к этим рецепторам, НУП активируют рецепторную гуанилатциклазу ($G_{\text{рец}}$). Под действием $G_{\text{рец}}$ образуется вторичный внутриклеточный мессенджер цГМФ, который затем активирует PKG (рис. 2).

НУП выделяются в ответ на повышение напряжения в стенке сердца и вызывают расширение сосудов, усиливают натрийурез, уменьшают выделение ренина и альдостерона и подавляют активность симпатoadреналовой системы (САС). НУП также оказывает ряд плейотропный эффект: они ускоряют процессы расслабления миокарда, уменьшают пролиферативный ответ на повреждение сердца и сосудов, препятствуют отложению коллагена в миокарде, поддерживают целостность эндотелиального барьера, участвуют в ангиогенезе и оказывают противовоспалительное действие [34].

Основным стимулом к синтезу НУП является механическое растяжение КМЦ (рис. 3). В норме НУП поступают в кровь в малых количествах, однако при гемодинамической перегрузке сердца содержание НУП в крови возрастает [35]. Синтезированный *de novo* ANP не сразу поступает в кровоток, а запасается в специальных внутриклеточных гранулах в виде proANP. При растяжении предсердий, например, во время пароксизма наджелудочковой тахикардии, концентрация предсердного пептида резко повышается за счёт поступления в кровоток этих ранее запасённых молекул. При этом выделяющийся наружу proANP расщепляется с помощью фермента корина — специальной миокардиальной трансмембранной протеазы — на С- и N-концевые фрагменты [36].

В отличие от предсердного пептида мозговой пептид не запасается внутри клеток, а сразу поступает в кровоток. При переходе в кровоток предшественник BNP (proBNP) расщепляется на биологически активный С-концевой фрагмент (собственно BNP) и биологически неактивный N-концевой фрагмент (NT-proBNP). В процессинге proBNP помимо корина участвует фермент фурин — протеаза аппарата Гольджи. Расщепление одной молекулы прогормона proBNP приводит к образованию одной молекулы BNP и одной молекулы NT-proBNP, поэтому о скорости синтеза мозгового пептида можно судить по содержанию как первого, так и второго фрагмента (рис. 3).

Причины снижения биодоступности НУП при СН

Повышение уровня НУП при СН принято рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на сдерживание негативного влияния со стороны сосудосуживающих нейrogормональных систем: РААС

и САС. Действительно, НУП оказывают ряд положительных эффектов при СН, однако со временем эти эффекты ослабевают и высокий уровень НУП является скорее зловещим признаком, нежели отражает способность организма преодолевать последствия СН [37].

Наибольшую роль в снижении биодоступности НУП играет их ускоренная элиминация. Удаление НУП из кровотока происходит посредством двух механизмов: 1) за счёт связывания НУП с рецепторами С-типа с последующим эндоцитозом и внутриклеточным протеолизом; 2) за счёт расщепления НУП ферментом нейтральной эндопептидазой (подробнее см. ниже). При СН отмечается ускорение обоих процессов [38].

Кроме того, определённую роль в снижении биодоступности НУП при СН играет появление в крови незрелых форм НУП, что связано с нарушением процессинга этих пептидов — “доведения” их до зрелого, биологически активного состояния [39]. Считается, что эти незрелые пептиды активируют собственные рецепторы не столь эффективно, как зрелые пептиды [40]. Здесь уместно будет отметить, что иммуноферментный тест, используемый в повседневной практике для определения уровня мозгового пептида, чувствителен не только к зрелой форме пептида (BNP), но и к его предшественнику (proBNP). Вот почему высокий уровень мозгового пептида вовсе не означает его высокую биодоступность.

Неприлизин и его субстраты

Энзиматическая деградация НУП происходит под действием фермента нейтральная эндопептидаза типа II (или неприлизина), расположенного на поверхности эндотелиальных клеток. Неприлизин разрушает все биологически активные НУП, а также целый ряд других веществ: брадикинин, адреномедуллин, уродилатин, субстанцию Р, эндотелин-1, вазоактивный кишечный пептид, пептид, связанный с геном кальцитонина, глюкагоноподобный пептид-1, апелин [41]. Многие из этих веществ обладают положительными плейотропными свойствами, и их накопление при подавлении активности неприлизина может играть заметную роль в реализации положительных эффектов препарата вальсартан+сакубитрил (В+С). По крайней мере, сродство неприлизина к ANP выше, чем к BNP, поэтому при приёме В+С содержание ANP (а значит, и его биодоступность) возрастает в большей степени, нежели содержание BNP [42].

При СНсФВ биодоступность НУП ниже, чем при СНнФВ

При СНсФВ биодоступность НУП существенно ниже, чем при СНнФВ, из-за чего многие эксперты называют СНсФВ не иначе как синдромом “дефицита НУП” [43]. Дело в том, что при СНсФВ натрийуретические пептиды не только быстро разрушают-

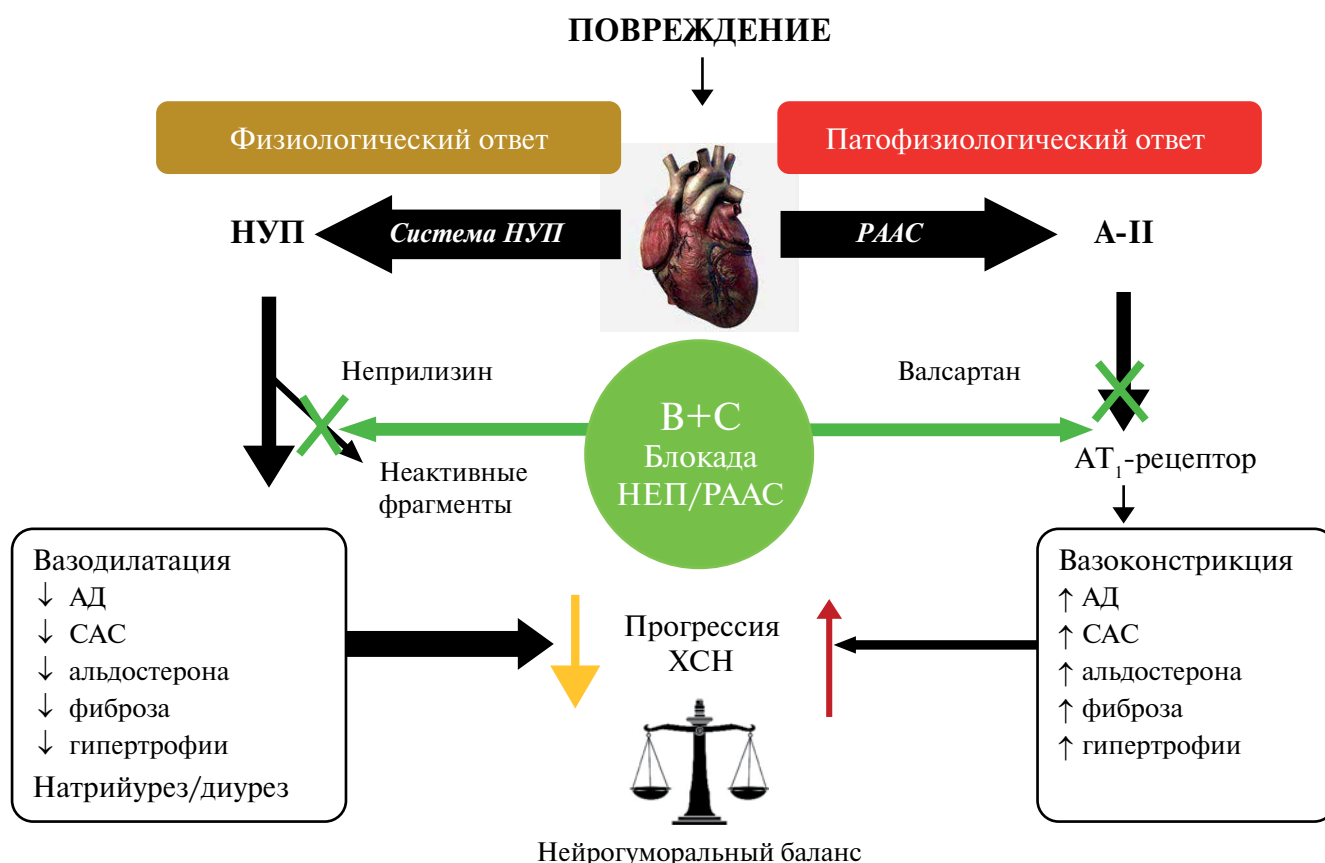


Рис. 4. Механизм действия препарата В+С.

Сокращения: А-II — ангиотензин II, АД — артериальное давление, В+С — препарат валсартан+сакубитрил, НУП — натрийуретический пептид, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатoadренальная система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ся и неэффективно взаимодействуют с рецепторами (как и при СНнФВ), но они также вырабатываются в малых количествах (чего нет при СНнФВ). Это связано с концентрической ГЛЖ, часто присутствующей у пациентов с СНсФВ, при которой влияние ДН на диастолическое напряжение нивелируется утолщёнными стенками и небольшим размером полости, из-за чего диастолическое напряжение (а значит, и уровень BNP) может быть нормальным даже несмотря на высокое ДН. Большое значение в снижении биодоступности НУП при СНсФВ играют ожирение и сахарный диабет 2 типа, часто встречаемые при СНсФВ. При этих состояниях увеличивается плотность рецепторов С-типа, ответственных за удаление из кровотока НУП [44].

В ряде исследований, где диагноз СНсФВ верифицировали с помощью зондирования сердца — “золотого стандарта” диагностики СНсФВ — было показано, что достаточно большая доля пациентов с СНсФВ имеют нормальный уровень мозгового пептида [45, 46]. Не случайно в последних европейских рекомендациях по диагностике СНсФВ высокий уровень мозгового пептида больше не является обязательным диагностическим критерием [47].

Механизм действия препарата В+С

В своё время было высказано предположение, что, если удастся тем или иным способом преодолеть проблему низкой биодоступности НУП при СН, то это позволит в полной мере воспользоваться многочисленными положительными эффектами этих пептидов. На сегодняшний день лучшим способом продления “срока жизни” НУП является подавление деградации НУП с помощью ингибитора неприлизина сакубитрила (рис. 4). К быстродействующим эффектам сакубитрила относят вазодилатацию, диурез, уменьшение высвобождения ренина и альдостерона, снижение активности САС, к отсроченным эффектам — противовоспалительное, антифибротическое и антигипертрофическое свойства [48].

Поскольку неприлизин разрушает А-II, изолированное подавление активности неприлизина приводит к накоплению А-II с последующим ослаблением гемодинамических эффектов НУП [49]. По этой причине сакубитрил комбинируют с БРА, которые за счёт блокады АТ₁-рецепторов подавляют негативные эффекты А-II (рис. 4). Теоретически сакубитрил можно сочетать и с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), но поскольку

неприлизин вместе с АПФ участвует в деградации брадикинина, такая комбинация небезопасна в отношении ангионевротического отёка, поскольку приводит к значительному накоплению в организме брадикинина [50]. Более того, при переводе пациента с иАПФ на препарат В+С рекомендуют выдерживать паузу в 36 ч, что позволит “выветриться” иАПФ и тем самым свести на нет риск развития ангионевротического отёка.

При приёме В+С риск ангионевротического отёка гораздо меньше, чем при приёме сакубитрила с иАПФ, однако поскольку определённое накопление брадикинина всё же случается (вследствие блокады неприлизина), перед началом терапии В+С пациента следует проинформировать о симптомах ангионевротического отёка с целью как можно более быстрого его выявления.

Антифибротический и противовоспалительный эффекты препарата В+С

Данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают наличие у препарата В+С антифибротических свойств. У мышей с диабетом и реперфузионным повреждением терапия В+С снижала экспрессию TGF- β , что сопровождалось уменьшением фиброза и ГЛЖ [51]. В испытании PARAGON-HF приём В+С у пациентов с СНсФВ ассоциировался со снижением уровня маркеров фиброза и повышением уровня маркеров деградации коллагена по сравнению с валсартаном [52].

У препарата В+С обнаружены и противовоспалительные свойства, что особенно важно при СНсФВ с учётом той роли, которую хроническое воспаление играет в патогенезе данного состояния. У мышей с дефицитом аполипопротеина Е и атеросклерозом сонных артерий введение этой комбинации замедляло рост атеросклеротических бляшек, что сопровождалось более выраженным снижением экспрессии провоспалительных цитокинов по сравнению с изолированным введением валсартана [53].

Гипотензивный эффект препарата В+С

Несмотря на наличие в распоряжении клиницистов большого арсенала гипотензивных препаратов, во всём мире целевой уровень АД достигается редко, что диктует необходимость поиска новых лечебных подходов. И здесь большие надежды возлагают на препарат В+С. В клинических испытаниях В+С превосходил блокаторы ангиотензиновых рецепторов олмесартан [50, 54] и валсартан [55, 56] по влиянию на АД, что было подтверждено в последующем метаанализе [57]. В другом исследовании с участием 251 пациента с АГ добавление В+С в дозе 200 мг/сут. к антагонисту кальция амлодипину значительно превосходило терапию одним лишь амлодипином по степени снижения АД спустя 12 нед. [58]. В испытании

PARAMETER с участием 454 пожилых пациентов с высоким пульсовым давлением В+С в большей степени снижал артериальную жёсткость по сравнению с монотерапией олмесартаном, и в группе В+С реже возникала необходимость в усилении гипотензивной терапии [59]. Таким образом, высокая гипотензивная эффективность препарата В+С позволяет его использовать в качестве самостоятельного гипотензивного препарата, и в марте этого года препарат был одобрен Минздравом России для лечения первичной АГ.

Влияние препарата В+С на ГЛЖ

Schmieder RE, et al. в рамках рандомизированного двойного слепого исследования сравнили влияние препарата В+С и олмесартана на ИММЛЖ у 114 пациентов с АГ и высоким пульсовым давлением [60]. В группе приёма В+С было выявлено достоверно более выраженное снижение ИММЛЖ по сравнению с группой олмесартана как через 12 нед. (соответственно — 6,4 и -2,3 г/м²; $p=0,04$), так и через 52 нед. (соответственно, -6,8 и -3,6 г/м²; $p=0,03$). В этом исследовании степень снижения ИММЛЖ в обеих группах была существенно меньшей, чем в ранних исследованиях с блокаторами РААС при ГЛЖ. По-видимому, это связано с тем, что в этом исследовании ГЛЖ не являлась критерием включения, из-за чего многие его участники не имели ГЛЖ, и у них отсутствовал должный субстрат для реализации антигипертрофического эффекта В+С.

В нашем проспективном рандомизированном испытании приём В+С в течение 6 мес. у 45 пациентов с выраженной ГЛЖ, осложнившейся развитием СНсФВ, сопровождался снижением ИММЛЖ на 15,4 г/м² ($p<0,0001$), в то время как в группе приёма блокаторов РААС снижение составило лишь 1,1 г/м², из-за чего различия между группами достигли достоверности (рис. 5) [61]. В этом исследовании средний исходный уровень ИММЛЖ составил 134,6 г/м², что указывает на наличие достаточного морфологического субстрата, необходимого для реализации антигипертрофического эффекта В+С.

Препарат В+С при СНсФВ: клинические данные

В многоцентровом пилотном исследовании PARAMOUNT с участием 301 больного с СНсФВ приём В+С в течение 36 мес. сопровождался более выраженным снижением уровня NT-proBNP в крови и уменьшением объёма левого предсердия по сравнению с валсартаном [62]. С учётом положительного результата этого исследования было организовано и проведено крупное многоцентровое международное испытание PARAGON-HF по оценке влияния препарата В+С на заболеваемость и смертность при СНсФВ. В этом испытании приняли участие 4822 пациента с СНсФВ и повышенным уровнем НУП, которые были рандомизированы в группы приёма

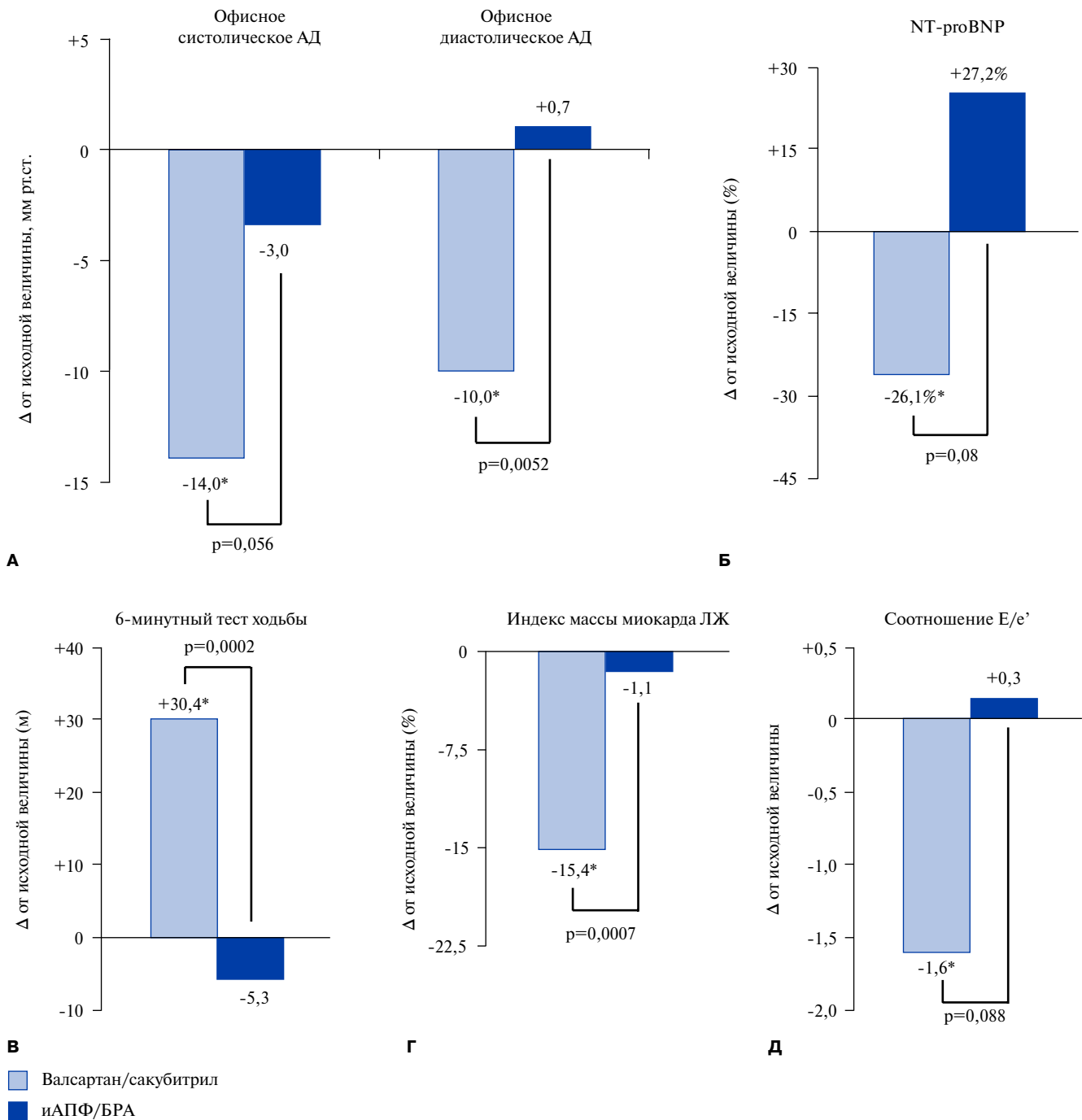


Рис. 5. Влияние препарата В+С на переносимость нагрузки и структурно-функциональное состояние ЛЖ у пациентов с СНсФВ и выраженной ГЛЖ (по данным проспективного рандомизированного исследования) [61].

Примечание: приём препарата в течение 6 мес. сопровождался достоверным снижением офисного АД (**А**), уровня NT-proBNP в крови (**Б**), увеличением дистанции 6-минутного теста ходьбы (**В**), уменьшением ИММЛЖ (**Г**) и снижением ДН (доплеровского соотношения E/e') (**Д**); при этом в случае 6-минутного теста ходьбы, ИММЛЖ и диастолического АД различия между группами приёма В+С и иАПФ/БРА оказались достоверными. * — P<0,05.

Сокращения: АД — артериальное давление, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, В+С — препарат валсартан+сакубитрил, ДН — давление наполнения, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

В+С или валсартана. Терапия В+С не привела к достоверному снижению комбинированного показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты госпитализаций по поводу СН (снижение

составило 13% по сравнению с группой валсартана; p=0,06), хотя было отмечено достоверное снижение числа госпитализаций и улучшение качества жизни [23]. В ходе подгруппового анализа была выявлена

неоднородность эффектов В+С. Так, В+С достоверно превзошёл валсартан по влиянию на прогноз в подгруппе больных с более низкой ФВ (меньше медианы в 57%), а также у женщин [63, 64]. Согласно изначально запланированному вторичному анализу, приём В+С сопровождался достоверным снижением почечных осложнений и замедлял темпы ухудшения функции почек по сравнению с приёмом валсартана [65]. На основании этих данных Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США в феврале этого года одобрило приём В+С у пациентов с СН независимо от величины ФВ, что позволяет его использовать и у пациентов с СНсФВ [66].

В испытании PARAGON-HF участвовали пациенты с высоким уровнем NT-proBNP, что исключало наличие у них тяжёлого синдрома “дефицита НУП”. Вероятно, лучшими кандидатами для терапии В+С являются пациенты с СНсФВ и тяжёлой ГЛЖ, у которых синдром “дефицита НУП” выражен в максимальной степени [67]. В настоящее время в НМИЦ кардиологии Минздрава России проводится рандомизированное испытание по оценке клинических и гемодинамических эффектов препарата В+С у пациентов с СНсФВ и выраженной концентрической ГЛЖ (NCT03928158). В этом исследовании средний уровень ИММЛЖ был существенно выше (134,6 vs 84 г/м²), а уровень NT-proBNP ниже (263 vs 904 пг/мл) по сравнению с участниками PARAGON-HF, что косвенно свидетельствует о более низкой биодоступности НУП. Согласно предварительным результатам этого испытания, приём В+С в течение 6 мес. сопровождался увеличением дистанции 6-минутного теста ходьбы, снижением ДН и уровня NT-proBNP (рис. 5) [61].

При назначении препарата В+С для контроля за гемодинамикой следует ориентироваться на уровень NT-proBNP, а не на уровень BNP

Неприлизин разрушает активный BNP и не влияет на содержание NT-proBNP (рис. 3), поэтому при терапии препаратом В+С для контроля за динамикой течения СН следует ориентироваться лишь на уровень NT-proBNP. Под гемодинамическим улучшением при СН подразумевают в первую очередь снижение ДН ЛЖ, что приводит к уменьшению выработки мозгового пептида. Однако даже в случае улучшения гемодинамики приём препарата В+С, как правило, сопровождается повышением содержания BNP, поскольку одновременно с замедлением выработки пептида замедляется и его разрушение, причём в большей степени (в результате действия сакубитрила). В испытании PARADIGM-HF приём В+С у пациентов с СНсФВ сопровождался достоверным ростом биологически активного BNP, однако поскольку вместе с этим отмечалось повышение уровня цГМФ в моче, подобное повышение BNP было об-

условлено увеличением “продолжительности жизни” BNP [68].

BNP при приёме В+С обычно повышается незначительно [69], поскольку накоплению пептида препятствует уменьшение его образования. Если же на фоне приёма В+С отмечается существенное повышение BNP, то это указывает на увеличение синтеза пептида, из-за чего оба процесса (синтез и разрушение) действуют в одном направлении — накоплении пептида. В подобных случаях необходимо исключить обострение СН.

В отличие от активного BNP, неприлизин не разрушает NT-proBNP, поэтому улучшение гемодинамики при приёме В+С всегда будет отражаться в виде снижения NT-proBNP, элиминация которого не изменяется. В испытании PARADIGM-HF приём В+С хотя и сопровождался повышением уровня BNP, но содержание NT-proBNP при этом становилось ниже [69]. Причём последнее наступало достаточно быстро — в течение первых 4 нед. — и было обусловлено снижением давления наполнения ЛЖ [70].

Заключение

На каких стадиях ГС можно использовать препарат В+С?

Основным “коридором” естественного течения ГС является развитие СНсФВ. При СНсФВ биодоступность НУП значительно падает, в результате чего ослабевает активность внутриклеточной сигнальной оси цГМФ-PKG, играющей ключевую роль в нормальном протекании диастолы. Повысить активность этой оси через восстановление биодоступности NO крайне сложно; по крайней мере испытания с препаратами, увеличивающими доставку NO (нитраты, неорганические нитриты), и стимуляторами ГЦ_{рец} не увенчались успехом. Гораздо проще и быстрее добиться повышения активности оси цГМФ-PKG можно с помощью ингибитора неприлизина сакубитрила. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты экспериментальных и ранних клинических испытаний по применению препарата В+С при СНсФВ, в крупном испытании PARAGON-HF данный препарат достоверно не улучшил прогноз заболевания. Но важно осознавать, что СНсФВ является гетерогенным состоянием, где наибольшей эффективности от препарата В+С следует ожидать у пациентов с тяжёлой концентрической ГЛЖ, т.е. с максимально выраженным синдромом “дефицита НУП”. В отечественном проспективном исследовании показана высокая клиническая и гемодинамическая эффективность В+С именно у таких пациентов — с тяжёлым ГС, осложнившимся развитием СНсФВ.

И здесь уместно рассмотреть важнейший вопрос: а есть ли смысл применять В+С при ГС раньше, не дожидаясь появления симптомов СНсФВ? На наш взгляд, есть, и вот почему. Основной причиной

перехода от бессимптомного течения ГС к СНсФВ является прогрессирование ДД, связанное с фиброзом миокарда, который, в свою очередь, запускается воспалением коронарных микрососудов. Поскольку СНсФВ характеризуется неблагоприятным прогнозом и для него до сих пор не найдено эффективных средств лечения, основным принципом лечения ГС должно являться недопущение развития СНсФВ. Этого можно достичь за счёт поддержания диастолической функции через 1) нормализацию АД, 2) реверсию ГЛЖ, 3) реверсию фиброза, 4) подавление микрососудистого воспаления. Всеми этими свойствами в большей или меньшей мере обладает препарат В+С: он оказывает мощное гипотензивное действие [57], вызывает реверсию ГЛЖ [60, 61]; оказывает антифибротический и противовоспалительный эффекты [52, 53]. Поскольку два последних эффекта

у В+С предположительно выражены весьма умеренно, основной “точкой приложения” препарата как раз и должны являться начальные стадии ГС, когда симптомов ещё нет, но воспаление и фиброз в миокарде уже запущены и в дальнейшем будут лишь нарастать. “Общебиологическая” логика подсказывает, что патологический процесс гораздо проще подавить в “зародыше”, нежели пытаться с ним справиться, когда он находится в самом разгаре (рис. 1). Тем не менее, эффективность препарата В+С при бессимптомном ГС до конца не изучена, и пролить свет на этот вопрос можно будет лишь в специально спланированных рандомизированных испытаниях.

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

Литература/References

- Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015;386(9995):801-12. doi:10.1016/S0140-6736(14)61468-9.
- Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens*. 2000;14(10-11):597-604. doi:10.1038/sj.jhh.1001044.
- Seliger SL, de Lemos J, Neeland IJ, et al. Older Adults, “Malignant” Left Ventricular Hypertrophy, and Associated Cardiac-Specific Biomarker Phenotypes to Identify the Differential Risk of New-Onset Reduced Versus Preserved Ejection Fraction Heart Failure: CHS (Cardiovascular Health Study). *JACC Heart Fail*. 2015;3(6):445-55. doi:10.1016/j.jchf.2014.12.018.
- Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2003;16(11 Pt 1):895-9. doi:10.1016/s0895-7061(03)01018-5.
- Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Ojereleva MV, Ageev FT. Left ventricular dysfunction in hypertensive heart: a modern view of pathogenesis and treatment. *Cardiology*. 2017;57(2S):367-82. (In Russ.) Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ожерельева М.В., Агеев Ф.Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. *Кардиология*. 2017;57(2S):367-82. doi:10.18087/cardio.2393.
- Diez J, Frohlich ED. A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2010;55(1):1-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141887.
- Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Circulation*. 2017;136(5):440-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028441.
- Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*. 1992;5(2):95-110. doi:10.1093/ajh/5.2.95.
- Heckbert SR, Post W, Pearson GD, et al. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, and systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2285-92. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.072.
- Dries DL, Victor RG, Rame JE, et al. Corin gene minor allele defined by 2 missense mutations is common in blacks and associated with high blood pressure and hypertension. *Circulation*. 2005;112(16):2403-10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.568881.
- Chahal NS, Lim TK, Jain P, et al. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: A population study of hypertensive subjects. *Eur Heart J*. 2010;31(5):588-94. doi:10.1093/eurheartj/ehp490.
- Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*. 1993;45(2):205-51.
- Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med*. 1993;153(8):937-42.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991;83(6):1849-65. doi:10.1161/01.cir.83.6.1849.
- Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011;123(3):327-34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792.
- Meerson FZ. Compensatory hyperfunction of the heart and cardiac insufficiency. *Circ Res*. 1962;10:250-8. doi:10.1161/01.res.10.3.250.
- Pfeffer JM, Pfeffer MA, Mirsky I, Braunwald E. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of left ventricular dysfunction by captopril in the spontaneously hypertensive rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79(10):3310-4. doi:10.1073/pnas.79.10.3310.
- Rapaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am J Cardiol*. 1975;35(2):221-7. doi:10.1016/0002-9149(75)90005-3.
- Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987;60(1):123-9. doi:10.1016/0002-9149(87)90998-2.
- Rame JE, Ramilo M, Spencer N, et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2004;93(2):234-7. doi:10.1016/j.amjcard.2003.09.050.
- Krishnamoorthy A, Brown T, Ayers CR, et al. Progression from normal to reduced left ventricular ejection fraction in patients with concentric left ventricular hypertrophy after long-term follow-up. *Am J Cardiol*. 2011;108(7):997-1001. doi:10.1016/j.amjcard.2011.05.037.
- Ovchinnikov AG, Ojereleva MV, Ageev FT. Hypertensive left ventricular hypertrophy is a risk factor for the development of a HFpEF but not a depressed left ventricular ejection fraction within eight years. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(Suppl 1):328. doi:10.1002/ehf.832.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *New Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1908655.
- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
- Weber KT, Sun Y, Campbell SE. Structural remodelling of the heart by fibrous tissue: role of circulating hormones and locally produced peptides. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl N):12-8. doi:10.1093/eurheartj/16.suppl_n.12.
- Ovchinnikov AG, Kolerova MV, Masenko VP, Ageev FT. Structural and functional features of the course of a compensated hypertensive heart and factors of its unfavorable prognosis. *Heart*. 2017;16:185-96. (In Russ.) Овчинников А.Г., Ожерельева М.В., Масенко В.П., Агеев Ф.Т. Структурно-функциональные особенности течения компенсированного гипертонического сердца и факторы его неблагоприятного прогноза. *Сердце*. 2017;16:185-96.
- Ovchinnikov AG, Agreieva TI, Potekhina AV, et al. The molecular and cellular mechanisms associated with a microvascular inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Naturae*. 2020;12:40-51. doi:10.32607/actanaturae.10990.
- Glezova N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail Rev*. 2014;19(5):681-94. doi:10.1007/s10741-013-9405-8.
- Colliva A, Braga L, Giacca M, Zaccagna S. Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease. *J Physiol*. 2019;598(14):2923-39. doi:10.1113/JP276758.
- LeWinter MM, Granzier HL. Cardiac titin and heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63(3):207-12. doi:10.1097/FJC.000000000000007.
- van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012;126(7):830-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075.
- Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(4):312-24. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.007.

33. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):44-52. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
34. Lugnier C, Meyer A, Charloux A, et al. The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure. *J Clin Med*. 2019;8(10):1746. doi:10.3390/jcm8101746.
35. Francis GS. Vasoactive hormone systems. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS, eds. *Heart Failure: Scientific Principles and Clinical Practice*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1997:215-34.
36. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97(15):8525-9. doi:10.1073/pnas.150149097.
37. Gaggin H, Mohammed A, Bhardwai A, et al. Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP-guided management in the elderly: results from the prospective, randomized ProBNP outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study. *J Card Fail*. 2012;18(8):626-34. doi:10.1016/j.cardfail.2012.05.005.
38. Huntley BK, Sandberg SM, Heublein DM, et al. ProBNP-1-108 processing and degradation in human heart failure. *Circulation Heart Failure*. 2015;8:89-97. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001174.
39. Ibebuogu UN, Gladysheva IP, Houg AK, Reed GL. Decompensated heart failure is associated with reduced corin levels and decreased cleavage of pro-atrial natriuretic peptide. *Circ Heart Fail*. 2011;4(2):114-20. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.895581.
40. Chen HH. Heart Failure. A State of Brain Natriuretic Peptide Deficiency or Resistance or Both? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1089-91. doi:10.1016/j.jacc.2006.12.013.
41. Martinez-Rumayor A, Richard AM, Burnett JC, Januzzi JC. Biology of the natriuretic peptides. *The Am J Cardiol*. 2008;101(3A):3-8. doi:10.1016/j.amjcard.2007.11.012.
42. Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, et al. Effect of Natriuretic Peptide Deficiency on Various Natriuretic Peptide Assays. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1273-84. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.063.
43. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
44. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Card*. 2014;176(3):611-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.007.
45. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018;5(2):372-8. doi:10.1002/ehf2.12235.
46. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
47. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
48. Nielsen PM, Grimm D, Wehland M, et al. The combination of valsartan and sacubitril in the treatment of hypertension and heart failure — an update. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122:9-18. doi:10.1111/bcpt.12912.
49. Ando SI, Rahman MA, Butler GC, et al. Comparison of candosatriol and atrial natriuretic factor in healthy men: Effects on hemodynamics, sympathetic activity, heart rate variability, and endothelin. *Hypertension*. 1995;26(6):1160-6. doi:10.1161/01.hyp.26.6.1160.
50. Supasyndh O, Wang J, Hafeez K, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) Compared With Olmesartan in Elderly Asian Patients (65 Years) With Systolic Hypertension. *Am J Hypertens*. 2017;30(12):1163-9. doi:10.1093/ajh/hpx111.
51. Suematsu Y, Miura S-I, Goto M, et al. LCZ696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(4):386-93. doi:10.1002/ehf.474.
52. Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):503-14. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.072.
53. Zhang H, Liu G, Zhou W, et al. Neprilysin Inhibitor-Angiotensin II Receptor Blocker Combination Therapy (Sacubitril/valsartan) Suppresses Atherosclerotic Plaque Formation and Inhibits Inflammation in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Scientific Reports*. 2019;9:1-7. doi:10.1038/s41598-019-42994-1.
54. Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: A randomized, double-blind, 8-week study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(1):150-8. doi:10.1111/jch.13153.
55. Ruilope LM, Dukar A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375(9722):1255-66. doi:10.1016/S0140-6736(09)61966-8.
56. Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*. 2014;63(4):698-705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002.
57. Zhao Y, Yu H, Zhao X, et al. The effects of LCZ696 in patients with hypertension compared with angiotensin receptor blockers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(5):447-57. doi:10.1177/1074248417693379.
58. Wang JG, Yukisada K, Sibulo A Jr, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *J Hypertens*. 2017;35(4):877-85. doi:10.1097/HJH.0000000000001219.
59. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension: The PARAMETER Study. *Hypertension*. 2017;69(3):411-20. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556.
60. Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3308-17. doi:10.1093/eurheartj/ehx525.
61. Gvozdeva AD, Ovchinnikov AG, Blankova ZN, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in HFpEF and advanced left ventricular hypertrophy: The rationale, design, and preliminary results of a randomized open-label pilot study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(Suppl 1):in press.
62. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95. doi:10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
63. 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):338-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491.
64. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141:352-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
65. Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition and Renal Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2020;142(13):1236-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047643.
66. Stiles S. FDA Expands Sacubitril/Valsartan Indication to Embrace Some HFpEF. <https://www.medscape.com/viewarticle/945936>.
67. Packer M, Kitzman DW. Obesity-Related Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: The Mechanistic Rationale for Combining Inhibitors of Aldosterone, Neprilysin, and Sodium-Glucose Cotransporter-2. *JACC:Heart Fail*. 2018;6(8):633-9. doi:10.1016/j.jchf.2018.01.009.
68. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
69. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1264-72. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.018.
70. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2425-36. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.931.



Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Обоснование и дизайн пилотного исследования

Павлюк Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э.

Ишемическая болезнь сердца является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, которое занимает лидирующие позиции в структуре смертности от болезней системы кровообращения. Дестабилизация течения ишемической болезни сердца в форме острого коронарного синдрома многократно увеличивает риск неблагоприятных исходов. Своевременная коррекция факторов риска, таких как артериальная гипертензия или гипергликемия, значительно снижает риск повторных событий. Однако основой вторичной профилактики является коррекция дислипидемии. Несмотря на внушительную базу научных данных, касающихся эффективности и безопасности липидснижающей терапии, в среднем лишь у одной трети пациентов удается модифицировать липидный профиль и достигнуть целевого значения показателей. Среди основных проблем можно выделить низкую приверженность к назначенной терапии, недостаточную преемственность между этапами лечения, отсутствие продленного наблюдения после стационарного этапа и реабилитации. Одним из решений может быть активное внедрение телемедицинских технологий, которые рассматриваются как дополнение к очному наблюдению пациентов. Телемониторинг витальных и лабораторных показателей, дистанционное консультирование пациентов, интегрированные в повседневную врачебную практику, перспективны в плане достижения краткосрочных и долгосрочных клинических результатов, а также влияния на качество жизни, связанного со здоровьем.

Запланировано проведение пилотного проекта, целью которого является создание и тестирование в условиях реальной клинической практики интегрированного решения (телемедицинского наблюдения и дистанционного консультирования) для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска — перенесших острый коронарный синдром с реваскуляризацией миокарда, для определения клинической (достижение целевых значений показателей артериального давления, липидного спектра и гликемии) и пациент-ориентированной эффективности данного подхода.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, факторы риска, липидснижающая терапия, телемедицинское наблюдение, дистанционное консультирование.

Отношения и деятельность. Подготовлено в рамках Договора о сотрудничестве между ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России и АО «Санофи Россия» от 18.04.2019г. Сбор и анализ данных в проекте с последующей их публикацией осуществляется ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России независимо и без участия компании Санофи.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Павлюк Е. И. — врач-кардиолог, м.н.с. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ORCID: 0000-0002-0108-5996, Ионов М. В. — врач-кардиолог, м.н.с. НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-3664-5383, Алиева А. С. — врач-кардиолог, к.м.н., зав. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Авдонина Н. Г. — врач-кардиолог, зав. отделом информационного обеспечения и телемедицины, ORCID: 0000-0001-9871-3452, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Звартау Н. Э. — к.м.н., зам. генерально-го директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zvartau_ne@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЕМП — мобильное приложение «Единый медицинский портал», ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИР — интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, ОКС — острый коронарный синдром, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭДС — электронный дневник самоконтроля, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 03.07.2021

Рецензия получена 15.07.2021

Принята к публикации 16.07.2021



Для цитирования: Павлюк Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э. Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Обоснование и дизайн пилотного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4608. doi:10.15829/1560-4071-2021-4608

Integrated solution for very high cardiovascular risk patients. Rationale and design of a pilot study

Pavlyuk E. I., Ionov M. V., Alieva A. S., Avdonina N. G., Yakovlev A. N., Zvartau N. E.

Coronary artery disease (CAD) is the most common cardiovascular disease and the leading cause of morbidity and mortality. Acute coronary syndrome (ACS) as an abrupt destabilization of CAD, multiplies the risk of cardiovascular events. To reduce the incidence of recurrent cardiovascular events, timely tackling potentially reversible risk factors such as hypertension and/or hyperglycemia is imperative. However, a solid basis for a secondary prevention lies in the treatment of dyslipidemia and begins in the first hours of hospital admission. Despite considerable evidence regarding the efficacy and safety of lipid-lowering therapy, averagely only one third of patients maintain control of lipids. The main challenges are low adherence, poor continuity of medical care, and the lack of an ambulatory routine follow-up. Telehealth solutions are believed to address

these barriers and may be considered as an add-on to in-person patient care. Telemonitoring of vital and laboratory parameters, remote patient counseling can be introduced into routine care delivery. Telemedicine shows promise for fostering better clinical effect, and provides health-related quality of life improvement.

It is planned to conduct a pilot observational study aimed to create and to test an integrated solution, i.e. telemonitoring and remote counseling in patients of very high cardiovascular risk with ACS followed by myocardial revascularization. The goal is to determine the clinical effectiveness, i.e. achievement of target values of blood pressure, lipid profile and glycemia, and patient-centeredness of this approach.

Keywords: coronary artery disease, acute coronary syndrome, risk factors, lipid-lowering therapy, telemonitoring, remote counseling.

Relationships and Activities. The work was prepared within the Cooperation Agreement between the Almazov National Medical Research Center and AO Sanofi Russia dated April 18, 2019. Collection, analysis and publication of data was carried out by the Almazov National Medical Research Center independently and without the participation of Sanofi.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Pavlyuk E. I. ORCID: 0000-0002-0108-5996, Ionov M. V. ORCID: 0000-0002-3664-5383, Alieva A. S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Avdonina N. G. ORCID: 0000-

0001-9871-3452, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Zvartau N. E. * ORCID: 0000-0001-6533-5950.

*Corresponding author:

zvartau_ne@almazovcentre.ru

Received: 03.07.2021 **Revision Received:** 15.07.2021 **Accepted:** 16.07.2021

For citation: Pavlyuk E. I., Ionov M. V., Alieva A. S., Avdonina N. G., Yakovlev A. N., Zvartau N. E. Integrated solution for very high cardiovascular risk patients. Rationale and design of a pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4608. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4608

По данным эпидемиологических исследований ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самым распространённым сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ): в 2017г было зарегистрировано 3,6 млн новых случаев ИБС в 54 странах-членах Европейского общества кардиологов, при этом за последние 25 лет динамика заболеваемости не улучшилась, хоть и вышла на плато. Это связано с большим вкладом вновь регистрируемых случаев в странах с низким и умеренным доходом [1]. В Российской Федерации эпидемиологическая ситуация в целом соответствует европейской: >50% от всех случаев ССЗ соответствует диагнозам, относящимся к ИБС, при этом отмечается рост заболеваемости [2]. Существенный вклад в летальность вносят острые формы заболевания, а именно острый коронарный синдром (ОКС) [3].

Успешно реализуемая программа вторичной профилактики на амбулаторном этапе позволяет добиться значимого снижения частоты повторных событий и смертности [4]. Основу вторичной профилактики составляет достижение и устойчивый контроль основных факторов риска — артериальной гипертензии (АГ), гипергликемии и дислипидемии [5, 6]. При этом именно коррекция нарушения липидного обмена считается одним из ключевых факторов для модификации риска и прогноза у данной когорты пациентов [7, 8]. В метаанализе 22 рандомизированных клинических исследований (>130 тыс. пациентов) было показано, что снижение показателей холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) на 1 ммоль/л приводит к относительному снижению риска сердечно-сосудистой смерти на 21-38% у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [9]. Раннее назначение высокоинтенсивной терапии статинами (в первые 6-10 нед. после ИМ) существенно влияет на риск повторных ишемических событий [10]. Несмотря на доказанную в крупных рандомизированных клинических и регистровых исследованиях пользу терапии статинами, лишь у ~20-30% пациентов после перенесенного ОКС удается достичь рекомендованных экспертами целевых значений ХС-ЛНП [11]. Результаты крупного исследования

DA VINCI [12] показали, что только 39% пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ достигают целевого уровня ХС-ЛНП согласно европейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемий 2016г [13] и лишь 18% пациентов по рекомендациям 2019г [14] достигают значений ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л. В российской популяции доля пациентов очень высокого риска с целевыми значениями ХС-ЛНП составляет ~12% [15].

Одной из главных причин, объясняющих неудовлетворительный контроль дислипидемии, является недостаточная приверженность к терапии [16]. Данная проблема характерна и для пациентов с недавно перенесенным ОКС, у которых риск повторных сердечно-сосудистых катастроф многократно (в 2-5 раз) возрастает при досрочном прекращении приема любого из рекомендованных лекарственных препаратов или их комбинации [17, 18]. В целом приверженность к терапии статинами не достигает и 50% [19], а некоторые исследователи сообщают о том, что практически каждый десятый пациент перестает принимать липидснижающую терапию в течение года после назначения [20]. Схожая ситуация наблюдается и в Российской Федерации [21-23]. Несмотря на подтвержденную в контролируемых исследованиях и реальной клинической практике безопасность статинов [24], у достаточно большой доли пациентов отмечается негативное отношение к данному классу препаратов или предубеждение в отношении возможных побочных эффектов. В связи с тем, что количество нежелательных явлений в рандомизированных исследованиях по большинству значимых параметров не различалось между статинами и плацебо [25], можно предположить, что в реальной клинической практике их отмена обусловлена в большей степени эффектом ноцебо (ожидание отрицательного эффекта приводит к его возникновению) [26], наличие которого доказано в двух крупных проектах последних лет [27, 28], и влиянием бумажных, телевизионных и электронных медиа [29].

Специализированные программы наблюдения пациентов в амбулаторном звене, направленные на тесное взаимодействие врача и пациента, особенно в пер-

вые месяцы после выписки из стационара, рассматриваются как одни из самых перспективных для улучшения прогноза и увеличения приверженности. Преимущества данного подхода демонстрируют результаты исследования GOSPEL (the Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence after Myocardial Infarction), в котором отмечалось уменьшение заболеваемости и смертности у пациентов после перенесенного ИМ за счет значительно более активного наблюдения в первые 6 мес. после события [30]. Схожие данные были получены в исследовании USAGE (Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education) — длительные и доверительные отношения между врачом и пациентом являются одним из ключевых факторов долгосрочной и высокой приверженности к терапии [31].

Однако в реальной клинической практике увеличение частоты амбулаторных очных визитов не всегда возможно в связи с соответствующим увеличением нагрузки, кадровым дефицитом в первичном звене. Более того, доступность амбулаторной помощи может измениться в условиях внешних и внутренних вызовов. Например, во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) отмечались существенные проблемы в оказании помощи на амбулаторном этапе, в т.ч. в связи с перераспределением врачебных ресурсов [32]. На данный момент получены убедительные данные о том, что эти ограничения приводят к повышению смертности и повторных событий среди пациентов, перенесших ИМ [33], а также оказывают влияние на качество жизни, приверженность к лечению [34], представляя собой третью волну глобального влияния COVID-19 на систему оказания помощи пациентам с ССЗ.

С учетом ключевой роли регулярного диспансерного наблюдения больных кардиологического профиля высокого риска, необходимости мониторингирования показателей, определяющих риск развития неблагоприятных событий и являющихся индикаторами эффективности лечения, информационно-коммуникационные технологии, и в особенности мобильная телемедицина (*m-Health*), способны предоставить определенные клиничко-экономические преимущества, что было показано в ряде зарубежных и отечественных исследований [35, 36]. Так как продолжение самоконтроля — важная мера по снижению риска повторных сердечно-сосудистых осложнений [37], то телемониторирование и дистанционное консультирование можно считать закономерным преемником амбулаторного наблюдения во время ограниченной доступности очных визитов, как, например, во время пандемии COVID-19 [38]. В ряде небольших исследований была продемонстрирована достаточно высокая эффективность телемедицинских технологий для контроля показателей липидного обмена, приверженности к терапии у пациентов

с перенесенным ИМ [39, 40]. Вопросы телемедицинского наблюдения пациентов в рамках реабилитации и вторичной профилактики недостаточно активно освещены в Российской Федерации [41], хотя и подчеркивается перспективность работы в данном направлении.

Для тестирования возможной модели телемедицинского взаимодействия в рамках длительного наблюдения был запланирован пилотный проект по созданию интегрированного решения (ИР) — цифровой экосистемы из мобильного приложения и веб-портала для врача, с последующей оценкой клинической и пациент-ориентированной эффективности ИР у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска — перенесших ОКС с реваскуляризацией.

Материал и методы

Популяция. В соответствии с протоколом, планируется включать в исследование мужчин и женщин старше 18 лет, подписавших форму информированного согласия на участие в исследовании, которые перенесли не более чем за 12 мес. до момента отбора ОКС (в формах нестабильной стенокардии или ИМ) и которым была проведена первичная эндоваскулярная реваскуляризация (чрескожная транслюминальная катетерная баллонная ангиопластика и/или стентирование коронарных артерий); уровнем ХС-ЛНП от 2,5 ммоль/л и выше. Дополнительным критерием отбора станет наличие у пациента в анамнезе эссенциальной АГ (контролируемая или неконтролируемая с показателями офисного систолического артериального давления (АД) (САД) >140 и <180 и офисного диастолического АД (ДАД) >90 и <110 мм рт.ст. на момент включения) и/или сахарного диабета (СД) 2 типа (за исключением случаев $HbA_{1C} >9\%$ и/или инсулинотерапии). Следует отметить, что для АГ и СД существуют регулярно мониторируемые параметры (уровень АД и гликемии), которые позволят пациенту регулярно использовать ИР, при необходимости дополнительно получать консультации врача и в обозначенные временные интервалы вводить информацию о результатах анализа липидограммы. При отсутствии регулярно мониторируемых параметров польза от использования ИР может оказаться минимальной, т.к. только активное вовлечение пациента в лечение дает максимальный эффект на приверженность и во многом определяет его результаты.

В исследование не будут включены беременные и кормящие пациентки, а также женщины, планирующие беременность и не использующие надежные (барьерный и выше) методы контрацепции. Не предусмотрено включение в исследование пациентов со значимыми по мнению врача-исследователя когнитивными нарушениями, низкая ожидаемая приверженность к регулярному посещению клинического



Docsfera.ru — информационный портал для врачей от Sanofi



**ИССЛЕДОВАНИЯ
И СТАТЬИ**



**ОНЛАЙН-
ПОМОЩНИКИ**



**ПАМЯТКИ ДЛЯ
ПАЦИЕНТОВ**

100

**тысяч врачей
зарегистрировано**

1 500

**статей
и исследований**

50

**вебинаров
ежемесячно**

Сайт предназначен только для действующих практикующих специалистов здравоохранения Российской Федерации. Для доступа к специализированным материалам необходима регистрация.



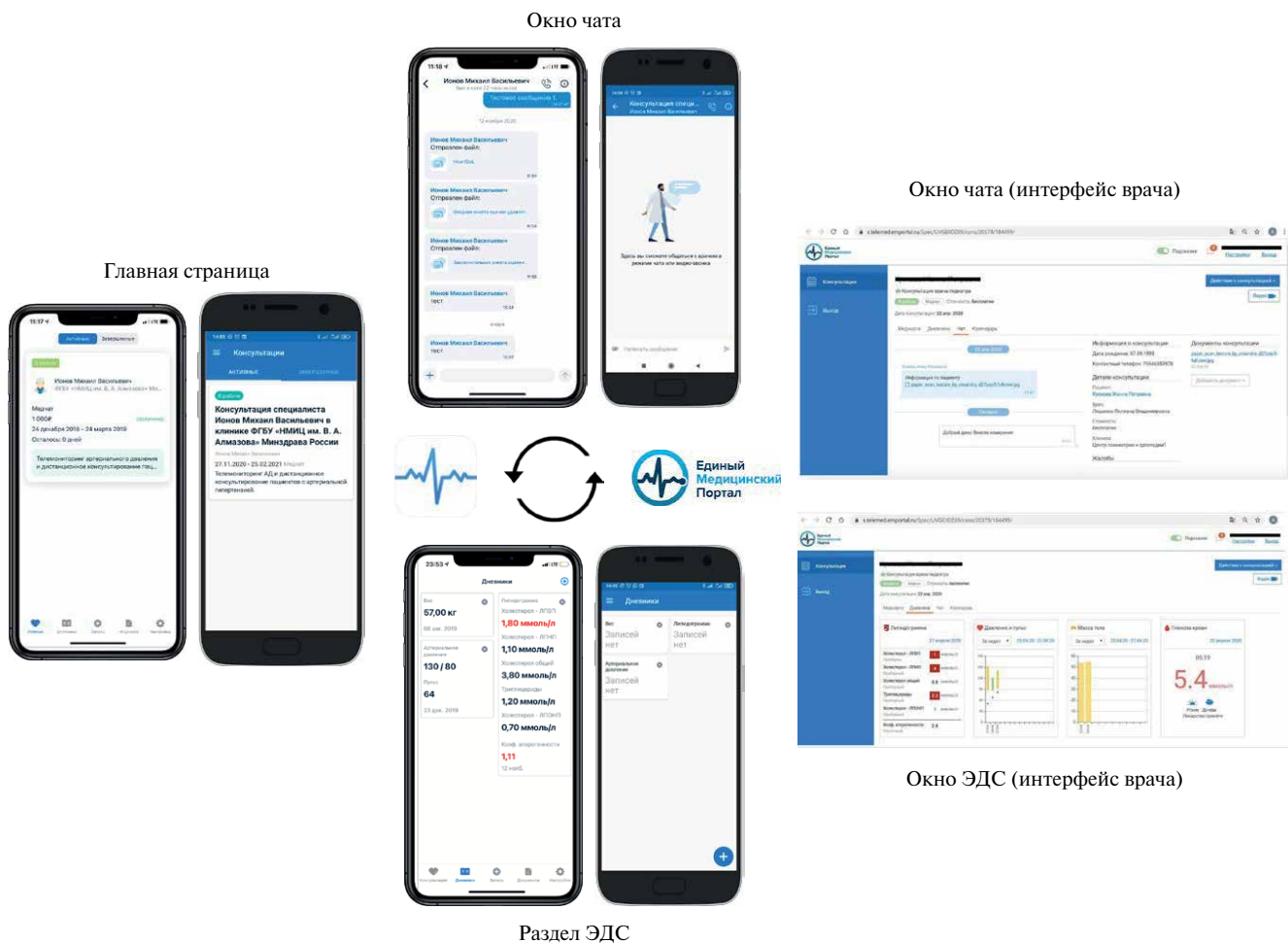


Рис. 1. Внешний вид мобильного приложения для пациента и веб-платформы для врача.

Примечание: на главной странице в приложении пациента представлена информация о лечащем враче и дате регистрации в исследовании. При нажатии на эту зону осуществляется переход в окно текстового диалога. При выборе в меню приложения раздела “Дневники” пациент попадает в раздел ЭДС, где дневники добавляются нажатием на кнопку “+”.

Начальная страница личного кабинета врача представляет собой окно текстового диалога с пациентом. Переход к ЭДС пациента осуществляется выбором в меню раздела “Дневники”. При нажатии на определенный ЭДС врач может перейти к более подробной информации по показателям, внесенным в него.

Сокращение: ЭДС — электронный дневник самоконтроля.

центра и/или использованию мобильного приложения и/или регулярному выполнению лабораторного контроля. Пациент может прекратить участие в проекте в любой момент и без объяснения причин.

Вмешательство. Работа программного обеспечения, процедур телемониторирования и дистанционного консультирования была подробно описана нами ранее в исследовании с участием пациентов с неконтролируемой АГ [42]. Вкратце, программа под названием “Единый медицинский портал” (ЕМП) [43] представляет собой цифровую экосистему с мобильным приложением (доступно на платформах iOS и Android) для пациента и интернет-порталом для врача, а также защищенным удаленным сервером для хранения зашифрованной информации.

Интерфейс пациента включает в себя: окно текстового диалога (чат) с врачом с возможностью “прикрепления” медицинской документации (лабораторные

тесты, инструментальные исследования, консультативные заключения), раздел электронных дневников самоконтроля (ЭДС) массы тела, САД и ДАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), липидограммы, глюкозы крови. Предусмотрена возможность исключительно ручного ввода данных в каждый ЭДС.

Интерфейс врача включает: список наблюдаемых пациентов; при переходе к определенному пациенту становятся доступными: а) окно чата с возможностью “прикрепления” и отправки файлов (из памяти персонального компьютера) и анкет-опросников, которые предзагружены на сервер; б) просмотр ЭДС с возможностью тонкой настройки средних значений АД, ЧСС, глюкозы крови (рис. 1).

На визите включения после подписания формы информированного согласия, сбора жалоб, анамнеза, данных лабораторных тестов и регистрации принимаемой терапии, пациенту на мобильное устройство

(смартфон) будет установлено мобильное приложение ЕМП одним из исследователей, а также проведен вводный инструктаж по работе с ним. Регистрация пациентов происходит методом двойной аутентификации, а личные данные пациента зашифрованы уникальным буквенно-цифровым кодом для всех кроме пациента и его лечащего врача. Личная страница пациента при регистрации в программу продленного наблюдения автоматически синхронизируется со страницей лечащего врача на все время проведения проекта. Во время вводного инструктажа в ЭДС будут внесены данные липидограммы (результаты должны быть получены не позже, чем за 30 сут. до момента визита включения). Пациенту будут дополнительно выданы бумажные информационные материалы: брошюра, описывающая ключевые опции телемониторирования, онлайн-консультаций; инструкции по суточному мониторингованию АД; рекомендации по изменению образа жизни и рациону питания (диетические столы).

Для максимально полного использования доступных функций ЕМП пациентам будут даны следующие рекомендации по работе с мобильным приложением.

Витальные параметры. Для показателей САД, ДАД и ЧСС предусмотрен единый ЭДС со строками, заполняемыми пациентами вручную. Возможно ретроспективное внесение данных с отметкой о дате и времени самоконтроля. Пациентам будет рекомендовано вносить данные об АД в течение первых 7 дней после визита включения согласно актуальным клиническим рекомендациям [44]. Усредненные данные этого промежутка времени будут использованы для формирования дальнейших указаний по самоконтролю АД и коррекции антигипертензивной терапии. В случае достижения целевого уровня АД (<135/85 мм рт.ст.) и ЧСС (<70 уд./мин), пациентам будет рекомендовано продолжить самоконтроль 2 раза в день 3 дня в нед. [45]. Пациентам с установленным ранее диагнозом СД будет рекомендовано вносить данные самоконтроля глюкозы крови, полученные с помощью персональных глюкометров натошак. Частота регистрации гликемии не будет установлена отдельно, т.к. не влияет на кратко- или долгосрочные исходы [46]. Тем не менее, на основании полученных данных, пациенту может быть рекомендовано посещение эндокринолога для коррекции текущей антигипергликемической терапии.

Липидограмма. Для показателей липидограммы ЭДС представляет собой набор строк для каждого из интересующих значений, куда пациенту необходимо внести данные вручную. Так же как и для АД, ЧСС и гликемии доступна настройка даты получения результатов. Пациентам будет рекомендовано выполнить анализ липидного спектра через 4-6 нед. после первоначальной оценки значений. На основании промежуточных результатов частота повторного анализа будет индивидуализирована, а пациенту будет рекомендовано самостоятельно вносить данные липидограммы в ЭДС со-

гласно индивидуальному графику. Целевыми уровнями ХС-ЛНП считаются <1,4 ммоль/л для пациентов с первым эпизодом ОКС или <1,0 ммоль/л для пациентов с повторными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, произошедшими в течение двух лет от момента наступления первого сердечно-сосудистого события, или же снижение на 50% от исходного.

Дистанционное консультирование. Пациентам будет рекомендовано связываться с врачом посредством окна текстового диалога (чата). Пациенты не будут ограничены по количеству отправленных сообщений. Пациенты будут предупреждены, что заочные консультации врачом носят исключительно плановый характер, а время ответа на сообщения пациента составляет ≤24 ч в будние дни и ≤72 ч в случае отправки сообщения в субботу.

Оценка показателей. Врачу доступна сводка результатов ЭДС на странице пациента. При переходе к конкретному ЭДС формируется график полученных значений АД, ЧСС, массы тела, глюкозы, который окрашен по принципу светофора в зависимости от установленных пороговых значений. Тонкая настройка графика показателей предполагает усреднение значений по временным интервалам (1 сут., 5 и 14 дней, 1 мес.). ЭДС липидограммы представляет собой список окрашенных в соответствующий цвет показателей (красный цвет — выше популяционного референса, черный цвет — в рамках популяционного референса, зеленый цвет — ниже целевого значения). Врачу будет рекомендовано просматривать ЭДС наблюдаемых пациентов по крайней мере 1 раз в нед., вне зависимости от количества отправленных консультативных запросов.

В случае низкой активности пациента (внесение <50% от запланированного количества показателей), врач должен напомнить пациенту о необходимости вернуться к ранее обговоренному плану самоконтроля. Если две попытки текстовых напоминаний не привели к реакции от пациента, предусмотрен телефонный звонок, после чего пациент исключается из проекта как некомплаентный и продолжает наблюдение амбулаторно согласно стандартной практике.

Дизайн исследования. Данное исследование является открытым наблюдательным одноцентровым в одной группе. Запланированный объем выборки — 100 пациентов. Набор пациентов и их наблюдение будет проводиться на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Исследователи — врачи-кардиологи. Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и удовлетворяет положениям Хельсинской Декларации (2013г пересмотра). Протокол исследования, индивидуальная регистрационная карта пациента, информационный листок и форма информированного согласия пациента были одобрены локальным этическим комитетом.

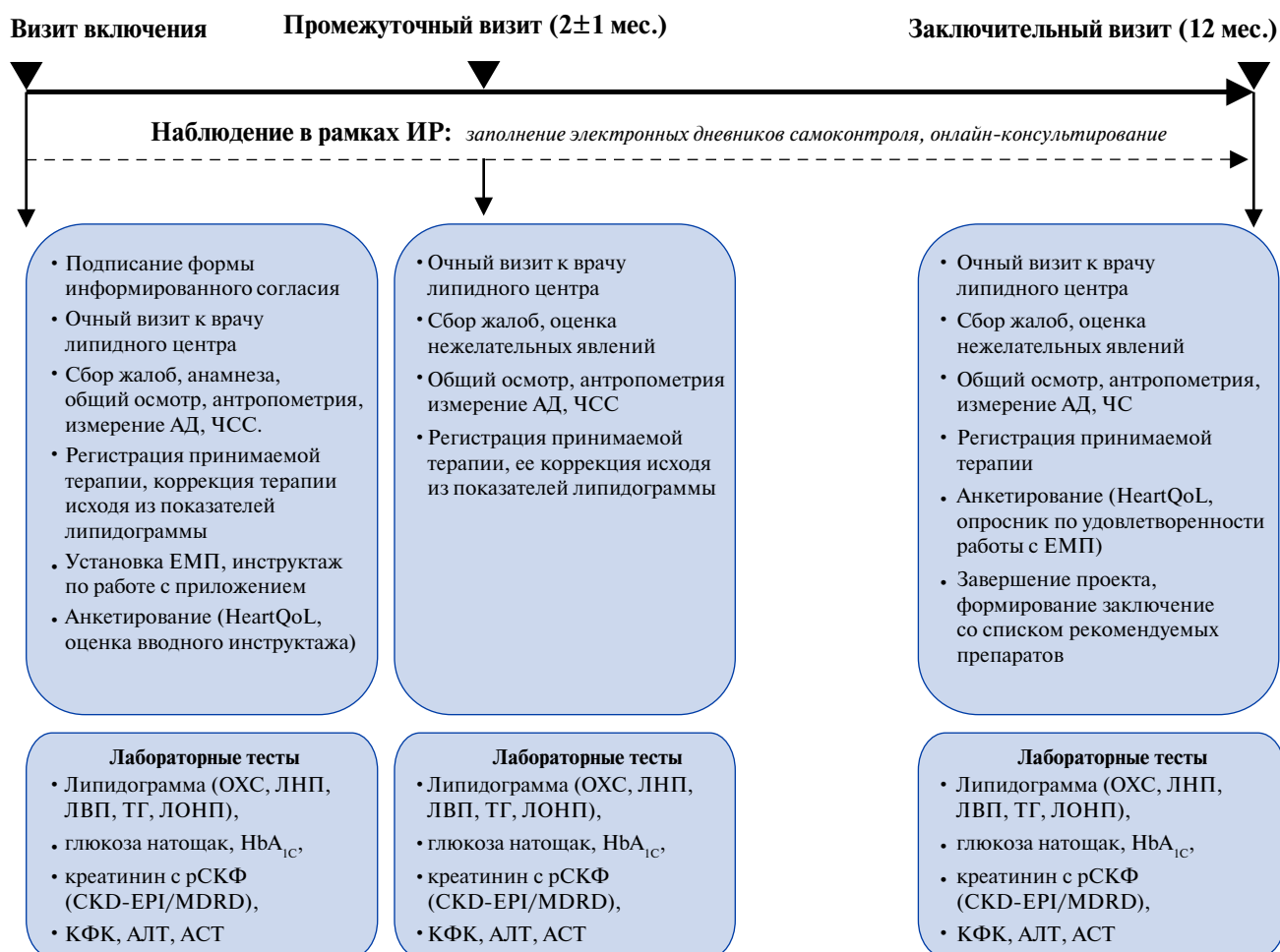


Рис. 2. Предполагаемый ход исследования.

Сокращения: АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЕМП — мобильное приложение “Единый медицинский портал”, ИР — интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, КФК — креатинфосфокиназа, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ОХС — общий холестерин, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации по формулам CKD-EPI и MDRD, ТГ — триглицериды, ЧСС — частота сердечных сокращений, HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин.

Протокол исследования предусматривает персонализированный подход к изменению терапии в зависимости от полученных на каждой из точек показателей липидного спектра и динамики других витальных показателей, которые вносятся пациентами в ЭДС. Следовательно, в протоколе исследования не предполагается стандартизации схем терапии или титрации дозировок препаратов, изменения лечения будут осуществляться по усмотрению лечащего врача после обсуждения с пациентом.

В исследование будут последовательно включаться пациенты, которые удовлетворяют критериям включения и у которых нет критериев невключения. Предусмотрено 3 обязательных очных визита на протяжении 12 мес. (визиты включения, промежуточный и заключительный визиты), а также проведение удаленного мониторинга показателей АД, ЧСС, глюкозы (в случае СД) и онлайн-консультирование с помощью программы ЕМП (рис. 2).

На этапе отбора в исследование пациенту будет описана цель и задачи исследования, подробно разъясняются все потенциальные риски и польза от участия. В случае согласия пациенту предлагается подписать 2 экземпляра формы информированного согласия (1 копия отдается пациенту вместе с информационным листком участника исследования). На всех очных визитах проводится сбор жалоб, осмотр, антропометрическое обследование, регистрация и критическая оценка принимаемой терапии, результатов лабораторного обследования, измерение АД, ЧСС, массы тела с расчетом индекса массы тела.

На визите включения и на заключительном визите будет проведено анкетирование с болезнью-специфичным опросником для пациентов с ИБС — HeartQoL [47], переведенным на русский язык [48]. На промежуточном (2±1 мес.) и на заключительном визитах будет также проведено анкетирование пациентов по удобству использования ЕМП. Анкетирование будет

проведено в электронном виде (каждому пациенту опросники будут отправлены для заполнения через приложение ЕМП с целью минимизации вероятности искажения результатов).

Данные по каждому пациенту на каждом визите вносятся в специально подготовленные индивидуальные регистрационные карты пациента.

Изначально включение последнего пациента планировалось на 01.12.2020, однако с учетом эпидемиологической обстановки, планируемый срок набора пациентов был продлен до 31.12.2021.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных будет проведена с использованием стандартных методов описательной статистики. Основной конечной точкой выбрано снижение абсолютных значений ХС-ЛНП через 12 мес. (на момент заключительного визита). Динамика этого показателя будет оцениваться с помощью парного t-теста Стьюдента или с помощью рангового критерия Уилкоксона в зависимости от типа распределения данных и будет скорректирована по возрасту, полу, интенсивности гиполипидемической терапии в рамках ковариационного анализа (ANCOVA).

Вторичными точками выбраны следующие: доля пациентов, достигших целевых показателей ХС-ЛНП, триглицеридов к концу наблюдения, динамика офисного и домашнего САД и ДАД и доля достигших целевого уровня офисного и/или домашнего САД ($<140/90$ и $<135/85$ мм рт.ст., соответственно; у пациентов с установленным диагнозом АГ), динамика глюкозы крови по данным самоконтроля и доля пациентов со стабильной нормогликемией (у пациентов с установленным диагнозом СД) к концу исследования.

Кроме того, будет проведена оценка изменения качества жизни по результатам заполнения опросника HeartQoL. Планируется отследить также качественный показатель удовлетворенности пациентов использованием ЕМП по данным заполнения опросников на первом и заключительном визитах.

Потенциальные ограничения исследования

Несмотря на научную новизну и практическую значимость, стоит обозначить ограничения проекта. Отсутствие заслепления участников, отсутствие контрольной группы, объем выборки — это очевидные и неизбежные лимитирующие факторы, которые обусловлены характером пилотного проекта. Во-вторых, ЕМП предусматривает ручной ввод данных, т.е. процесс взаимодействия между аппаратами для самоконтроля, пациентом и врачом — асинхрон-

ный. Имеются научные данные о том, что синхронный процесс, называемый Internet of Medical Things (Интернет медицинских вещей), является наиболее современным и снижающим вероятность случайного или преднамеренного искажения переданных результатов и задержки с их расшифровкой [49]. Несмотря на эти ограничения, мы рассчитываем на решение сразу трех проблем благодаря использованию асинхронного процесса: более активное участие пациентов и увеличение приверженности к процедурам проекта, снижение стоимости разработки программного обеспечения и снижение времени на апробацию минимального набора функций, отсутствие необходимости закупки дорогостоящего оборудования с Bluetooth-передатчиком. В-третьих, в нашем проекте предполагается лишь непрямо́ная оценка приверженности пациентов к проводимому лечению посредством простого опроса на очных визитах, а также косвенный анализ комплайнса в соответствии с регулярностью и правильностью ведения ЭДС.

Несмотря на описанные выше ограничивающие факторы, пилотные результаты позволят сформулировать гипотезы и определить модель для проведения более крупного и длительного рандомизированного клинического исследования в будущем.

Текущий статус исследования

К настоящему моменту продолжается отбор и последовательное включение пациентов согласно описанным критериям. Представление предварительных результатов первого пула включенных пациентов запланировано на август 2021г. Публикация окончательных результатов запланирована на декабрь 2022г.

Заключение

Пилотное исследование предоставит важные сведения о применимости *m-Health* решения у пациентов категорий крайне высокого сердечно-сосудистого риска, перенесших ОКС с реваскуляризацией миокарда, а также относительно клинической эффективности подобного гибридного типа наблюдения и о влиянии его на качество жизни, связанного со здоровьем.

Отношения и деятельность. Подготовлено в рамках Договора о сотрудничестве между ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России и АО “Санофи Россия” от 18.04.2019г. Сбор и анализ данных в проекте с последующей их публикацией осуществляется ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России независимо и без участия компании Санофи.

Литература/References

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41:12-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz859.
2. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллеальде С. В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский Кардиологический Журнал*. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
3. Oleynikov VE, Khromova AA, Burko NV, et al. Complex assessment of arteries stiffness parameters and traditional risk factors as the predictors of early vascular ageing syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(3):31-6. (In Russ.) Олейников В. Э., Хромова А. А., Бурко Н. В. и др. Комплексная оценка показателей ригидности артерий и традиционных факторов риска как предикторов синдрома раннего сосудистого старения. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(3):31-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-31-36.
4. Voss R, Gardner R, Baier R, et al. The care transitions intervention: translating from efficacy to effectiveness. *Arch Intern Med*. 2011;171:1232-7. doi:10.1001/archinternmed.2011.278.
5. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
6. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
7. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*. 2017;38:3056-65. doi:10.1093/eurheartj/ehx515.
8. Schwartz GG, Fayyad R, Szarek M, et al. Early, intensive statin treatment reduces "hard" cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1294-6. doi:10.1177/2047487317708677.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
10. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42:243-52. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1011.
11. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis* 2017;266:158-66. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.013.
12. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;zwaa047. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
13. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
15. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70-8. (In Russ.) Оганов Р. Г., Кухарчук В. В., Арутюнов Г. П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):70-8. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
16. Gnjidic D, Bennett A, Le Couteur DG, et al. Ischemic heart disease, prescription of optimal medical therapy and geriatric syndromes in community-dwelling older men: A population-based study. *Int J Cardiol*. 2015;192:49-55. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.045.
17. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166:1842-7. doi:10.1001/archinte.166.17.1842.
18. Cutlip DE, Kereiakes DJ, Mauri L, et al. EDUCATE Investigators. Thrombotic complications associated with early and late nonadherence to dual antiplatelet therapy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:404-10. doi:10.1016/j.jcin.2014.10.017.
19. McGinnis BD, Olson KL, Delate TMA, Stolpart RS. Statin adherence and mortality in patients enrolled in a secondary prevention program. *Am J Manag Care*. 2009;15:689-95.
20. Reiner Ž, Backer GD, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries — Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
21. Zagidullin NSH, Zagidullin SHZ. Adherence to statin therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7:107-11. (In Russ.) Загидуллин Н. Ш., Загидуллин Ш. З. Приверженность терапии статинами. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7:107-11.
22. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Statins Therapy of High and Very High Cardiovascular Risk Patients in Real Clinical Practice: Diagnostics and Possible Ways to Solve the Problem (According to the PRIORITY Observational Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):891-900. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(6):891-900. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900.
23. Ageev FT, Averin YuP. What does an ordinary patient usually do with 1-2 simvastatin tablets prescribed to him in the polyclinic? Part 2. Data from a sociological survey of patients who were prescribed simvastatin by a doctor, conducted within the framework of the Russian Federal Research Program. *Heart*. 2008;7(5):311-5. (In Russ.) Агеев Ф. Т., Аверин Ю. П. Что обычно делает обыкновенный больной с выписанными ему в поликлинике 1-2 таблетками симвастатина? Часть 2. Данные социологического опроса пациентов, которым врач назначил симвастатин, проведенного в рамках Российской федеральной программы исследований. *Сердце*. 2008;7(5):311-5.
24. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence — focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39:2526-39. doi:10.1093/eurheartj/ehy182.
25. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *American Heart Journal*. 2014;168:6-15. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.019.
26. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2016;10:739-47. doi:10.1016/j.jacl.2016.05.002.
27. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:1580-90. doi:10.1001/jama.2016.3608.
28. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:2182-4. doi:10.1056/NEJMc2031173.
29. Nordestgaard BG. Why do the Media report negative news about statins? *Eur Heart J*. 2018;39:337-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx789.
30. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med*. 2008;168:2194-204. doi:10.1001/archinte.168.20.2194.
31. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6:208-15. doi:10.1016/j.jacl.2012.03.003.
32. Wosik J, Clowse MEB, Overton R, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on patterns of outpatient cardiovascular care. *American Heart Journal*. 2021;231:1-5. doi:10.1016/j.ahj.2020.10.074.
33. Khera A, Baum SJ, Gluckman TJ, et al. Continuity of care and with outpatient management for patients with and at high risk for cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: A scientific statement from the American Society for Preventive Cardiology. *Am J Prev Cardiol*. 2020;1:100009. doi:10.1016/j.ajpc.2020.100009.
34. Kayikcioglu M, Kuman Tuncel O, Tokgozoglu L. Impact of the COVID-19 pandemic in patients a previous history of premature myocardial infarction. *Am J Prev Cardiol*. 2020;4:100128. doi:10.1016/j.ajpc.2020.100128.
35. Ionov MV, Zhukova OV, Yudina YS, et al. Value-based approach to blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. *Blood Press*. 2020;30(1):20-30. doi:10.1080/08037051.2020.1813015.
36. Farabi H, Rezapour A, Jahangiri R, et al. Economic evaluation of the utilization of telemedicine for patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2020;25:1063-75. doi:10.1007/s10741-019-09864-4.
37. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Self-monitoring and treatment of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2567. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в усло-

- виях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2567. doi:10.15829/1728-8800-2020-2567.
38. Portnoy J, Waller M, Elliott T. Telemedicine in the Era of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1489-91. doi:10.1016/j.jaip.2020.03.008.
 39. Daniel H, Christian W, Robin H, et al. Statin treatment after acute coronary syndrome: Adherence and reasons for non-adherence in a randomized controlled intervention trial. *Scientific Reports.* 2019;9:12079. doi:10.1038/s41598-019-48540-3.
 40. Pfaffli Dale L, Whittaker R, Jiang Y, et al. Text Message and Internet Support for Coronary Heart Disease Self-Management: Results From the Text Heart Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2015;17:e237. doi:10.2196/jmir.4944.
 41. Atkov OYu, Kudriashov I, Dovgalevskii IaP. Prospects for using telemedical technologies in the system of cardiac rehabilitation and secondary prevention. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2013;16(6):4-8. (In Russ.) Атьков О. Ю., Кудряшов Ю. Ю., Довгалецкий Я. П. Перспективы использования телемедицинских технологий в системе кардиологической реабилитации и вторичной профилактики. *Профилактическая Медицина.* 2013;16(6):4-8.
 42. Ionov MV, Zhukova OV, Zvartau NE, et al. Assessment of the clinical efficacy of telemonitoring and distant counseling in patients with uncontrolled hypertension. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(1):49-55. (In Russ.) Ионов М. В., Жукова О. В., Звартан Н. Э. и др. Оценка клинической эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2020;92:49-55. doi:10.26442/00403660.2020.01.000481.
 43. Kurapeev DI, Sobolev AI, Bykov KA. System for organizing and conducting telemedicine consultations "RuHealth.Net" (In Russ.) Курапеев Д. И., Соболев А. И., Быков К. А. Система для организации и проведения телемедицинских консультаций "RuHealth.Net". <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=37aa56d2155ffe32f43b5fb0694b96bb> (accessed February 2, 2021).
 44. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
 45. Stergiou GS, Ntineri A. The optimal schedule for self-home blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2015;33:693-7. doi:10.1097/HJH.0000000000000509.
 46. Association AD. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021. *Diabetes Care.* 2021;44:S85-99. doi:10.2337/dc21-S007.
 47. Oldridge N, Höfer S, McGee H, et al. The HeartQoL: Part I. Development of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:90-7. doi:10.1177/2047487312450544.
 48. Pogosova NV, Baichorov IKh, Sokolova OYu, Vygodin VA. A new European HeartQoL questionnaire for assessing the quality of life of patients with coronary heart disease. *Cardiology.* 2016;56:66-72. (In Russ.) Порогова Н. В., Байчоров И. Х., Соколова О. Ю., Выгодин В. А. Новый европейский опросник HeartQoL для оценки качества жизни больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2016;56:66-72. doi:10.18565/cardio.2016.8.66-72.
 49. Omboni S, Panzeri E, Campolo L. E-Health in Hypertension Management: an Insight into the Current and Future Role of Blood Pressure Telemonitoring. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:42. doi:10.1007/s11906-020-01056-y.



Эффективность и безопасность различных схем двойной антиагрегантной терапии у больных с инфарктом миокарда на фоне чрескожного коронарного вмешательства

Аксентьев С. Б., Соловьева А. В., Юневич Д. С.

Цель. Сравнить эффективность и безопасность прасугрела, тикагрелора или клопидогрела в составе двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Материал и методы. В наблюдательное исследование включены 74 пациента, которым проводилось ЧКВ по поводу ИМ в течение первых 24 ч от развития заболевания. Выделено 3 группы наблюдения: 1 группа получала тикагрелор; 2 группа получала клопидогрел, 3 группа получала прасугрел в составе ДААТ. Период наблюдения составил 28 сут. Для оценки эффективности и безопасности терапии была принята комбинированная конечная точка (смерть + нефатальный рецидив ИМ (и/или ретромбоз стента) + нефатальный ишемический инсульт. Дополнительными вторичными конечными точками были кровотечения всех локализаций, умеренные и тяжелые (большие) по шкалам GUSTO и/или TIMI. Оценивались наличие реперфузионных нарушений ритма и проводимости, наличие открытой инфаркт-связанной коронарной артерии, формирование ИМ без подъема сегмента ST. Анализ кумулятивной частоты конечных точек осуществлялся по кривым Каплан-Мейера, а их сравнение — методом log-rank.

Результаты. Сравнительный анализ кумулятивной частоты развития нежелательных исходов показал отсутствие значимых различий в исследуемых группах в течение 28 сут. Частота дополнительной конечной точки за период наблюдения 28 сут. составила в группе тикагрелора 3,1%, в группе клопидогрела — 5,9% и в группе прасугрела за период наблюдения умеренных и угрожающих жизни кровотечений зарегистрировано не было. Значимых различий по частоте развития реперфузионных аритмий, "открытию" инфаркт-связанной коронарной артерии, ИМ без подъема сегмента ST между группами выявлено не было.

Заключение. Полученные результаты сравнительного анализа позволяют предположить сопоставимость профиля эффективности и безопасности прасугрела, тикагрелора и клопидогрела в составе ДААТ у пациентов с ИМ на фоне ЧКВ. Значимых различий по частоте событий конечных точек выявлено не было. В частности, прасугрел показал не меньшую эффективность и безопасность в сравнении с тикагрелором.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, двойная антиагрегантная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Аксентьев С. Б. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ORCID: 0000-0002-0507-520X, Соловьева А. В. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ORCID: 0000-0001-7896-6356, Юневич Д. С.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, ORCID: 0000-0002-4306-1925.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yunevichden@yandex.ru

АДФ — аденозиндифосфат, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМбнST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТС — тромбоз стента, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, MACE — серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (major adverse cardiac events).

Рукопись получена 11.06.2021

Рецензия получена 18.06.2021

Принята к публикации 23.06.2021



Для цитирования: Аксентьев С. Б., Соловьева А. В., Юневич Д. С. Эффективность и безопасность различных схем двойной антиагрегантной терапии у больных с инфарктом миокарда на фоне чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4525. doi:10.15829/1560-4071-2021-4525

Efficiency and safety of various dual antiplatelet therapy strategies in patients undergoing percutaneous coronary intervention due to myocardial infarction

Aksentiev S. B., Solovieva A. V., Yunevich D. S.

Aim. To compare the efficacy and safety of prasugrel, ticagrelor, or clopidogrel as part of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) due to myocardial infarction (MI).

Material and methods. The observational study included 74 patients who underwent PCI due to MI within the first 24 hours after the onset. The patients were divided into 3 groups: group 1 — patients who received ticagrelor as part of DAPT; group 2 — clopidogrel, group 3 — prasugrel. The follow-up period was 28 days. To assess the efficacy and safety of therapy, a composite endpoint was assessed (death + nonfatal recurrent MI (and/or stent rethrombosis) + nonfatal ischemic stroke (IS). Additional secondary endpoints were any moderate and severe (major) bleeding according to the GUSTO and/or TIMI scales. We assessed the incidence of reperfusion arrhythmias, an opening of an infarct-related coronary artery (IRCA), and non-ST elevation myocardial infarction (non-STEMI).

Results. The analysis showed no significant differences in the cumulative incidence of adverse outcomes in the study groups within 28 days. The prevalence of secondary endpoints over a 28-day follow-up period was 3,1% in the ticagrelor group and 5,9% in the clopidogrel group, while no moderate and life-threatening

bleeding was recorded in the prasugrel group during. There were no significant differences in the incidence of reperfusion arrhythmias, opening of an IRCA, and non-STEMI between the groups.

Conclusion. The obtained results suggest the comparable efficacy and safety profiles of prasugrel, ticagrelor and clopidogrel as a part of DAPT in patients undergoing PCI due to MI. There were no significant differences in endpoint event rates. In particular, prasugrel has been shown to be as effective and safe as ticagrelor.

Keywords: myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, dual antiplatelet therapy.

Relationships and Activities: none.

I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

Aksentiev S. B. ORCID: 0000-0002-0507-520X, Solovieva A. V. ORCID: 0000-0001-7896-6356, Yunevich D. S.* ORCID: 0000-0002-4306-1925.

*Corresponding author:
yunevichden@yandex.ru

Received: 11.06.2021 Revision Received: 18.06.2021 Accepted: 23.06.2021

For citation: Aksentiev S. B., Solovieva A. V., Yunevich D. S. Efficiency and safety of various dual antiplatelet therapy strategies in patients undergoing percutaneous coronary intervention due to myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4525. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4525

Несмотря на активное повсеместное внедрение в лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) современных методов диагностики и терапии, расширение арсенала используемых лекарственных средств, в последние годы в структуре смертности от ССЗ в России, так же, как и во всем мире, лидирующие позиции занимают острые формы ишемической болезни сердца — острый коронарный синдром (ОКС). Национальные и международные рекомендации по ведению пациентов с ОКС и реалии отечественной клинической практики в настоящее время свидетельствуют о приоритетном использовании ангиорентгенологического восстановления перфузии миокарда в лечении пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [1-6]. Это, в свою очередь, в соответствии с действующими рекомендациями, предусматривает применение в составе комплексного лечения таких пациентов двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) в виде ацетилсалициловой кислоты и ингибитора P2Y₁₂ рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) тромбоцитов.

Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлены три ингибитора P2Y₁₂ рецепторов АДФ тромбоцитов: клопидогрел, тикагрелор и прасугрел [7-10], которые получили рекомендацию класса I для их использования у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без него [1-6]. В последние десятилетия большое количество рандомизированных клинических исследований (РКИ), метаанализов данных посвящено именно сравнению эффективности и безопасности различных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов АДФ тромбоцитов в составе ДААТ при ОКС.

В свете вышесказанного считаем целесообразным представить собственный опыт применения различных схем ДААТ и провести анализ эффективности и безопасности использования прасугрела в сравнении с тикагрелором и клопидогрелом на фоне проведения рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с ИМ.

Цель: сравнить эффективность и безопасность назначения прасугрела, тикагрелора или клопидогрела в составе ДААТ у пациентов с перенесенным ИМ, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Материал и методы

В наблюдательное исследование были включены 74 пациента, поступившие в отделение неотложной кардиологии ГБУ РО «Областная клиническая боль-

ница» с сентября по декабрь 2019г, которым проводилось ЧКВ по поводу ИМ в течение первых 24 ч от развития заболевания. В исследовании было выделено 3 группы наблюдения: 1 группа — 32 человека, получавшие тикагрелор; 2 группа — 34 человека, получавшие клопидогрел, 3 группа — 8 человек, получавших прасугрел. Препараты назначались в срок 0-12 ч до проведения ЧКВ. Все больные кроме ДААТ в сравниваемых группах получали стандартизированную терапию, согласно действующим клиническим рекомендациям.

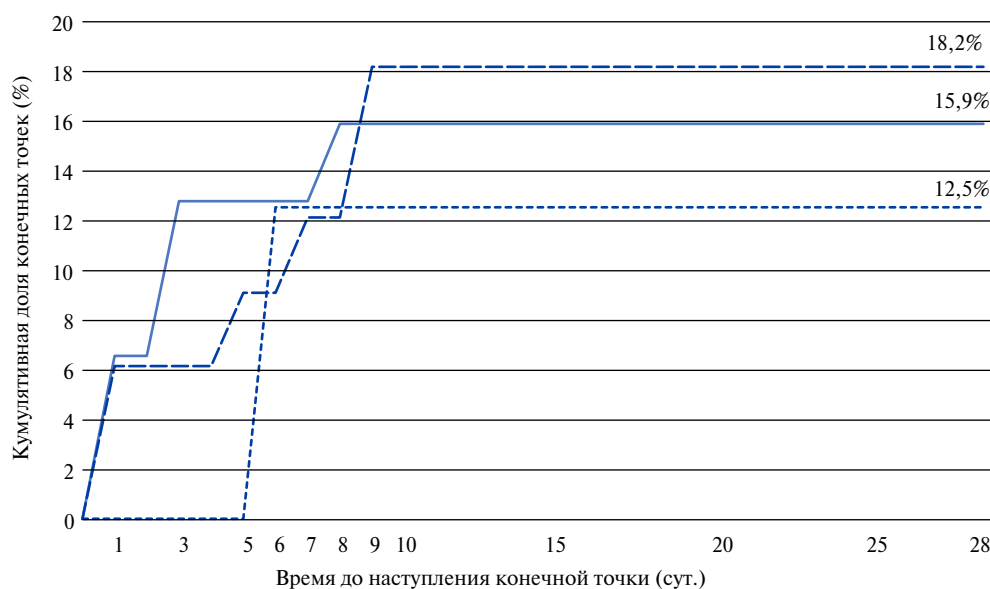
Период наблюдения составил 28 сут., т.к. существующие средние ориентировочные сроки стационарного лечения пациентов, даже с осложненным ИМ, не превышают данного промежутка времени,

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, получавших различную антиагрегантную терапию

Признак	Группа тикагрелора, n=32 (%)	Группа клопидогрела, n=34 (%)	Группа прасугрела, n=8 (%)
Средний возраст, M±SD, лет	57,6±3,6	50,3±2,1	57,0±6,5
Женский пол	8 (25%)	6 (17,7%)	0 (0%)
ИМТ ≥30 кг/м	22 (68,8%)	15 (44,1%)	2 (25%)
Время "симптом-баллон" >12 ч	23 (71,9%)	26 (76,5%)	6 (75%)
Элевация ST в дебюте	11 (34,4%)	16 (47,1%)	3 (37,5%)
Окклюзия ИСКА по данным КАГ	13 (40,6%)	20 (58,8%)	4 (50%)
Передний ИМ	14 (43,8%)	17 (50%)	2 (25%)
Повторный ИМ	5 (15,6%)	7 (20,6%)	1 (12,5%)
Артериальная гипертензия	25 (78,1%)	25 (73,5%)	7 (87,5%)
Острая сердечная недостаточность III-IV класса по Killip	4 (12,5%)	2 (5,9%)	1 (12,5%)
Фракция выброса <45%	5 (15,6%)	2 (5,9%)	1 (12,5%)
КФК >170 МЕ/л	26 (81,4%)	22 (64,7%)	7 (87,5%)
КФК-МВ >20 МЕ/л	21 (65,6%)	17 (50%)	4 (50%)
Тропонин Т >50 нг/л	26 (81,3%)	18 (52,9%)	5 (62,5%)
Креатинин >100 мкмоль/л	20 (62,5%)	26 (76,5%)	6 (75%)
ХБП ≥2 стадии и более	22 (68,8%)	26 (76,5%)	7 (87,5%)
Глюкоза >5,5 ммоль/л	25 (78,1%)	25 (73,5%)	6 (75%)
СД или НТУ	9 (28,1%)	12 (35,3%)	1 (12,5%)
Индекс TIMI ≥5 баллов	26 (81,3%)	29 (85,3%)	5 (62,5%)
Индекс GRACE ≥109 баллов	28 (87,5%)	30 (88,2%)	7 (87,5%)

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, КФК — креатининфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-фракция креатининфосфокиназы, НТУ — нарушенная толерантность к углеводам, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.



Количество пациентов на момент наблюдения

Группа тикагрелора	32	32	30	30	30	30	29	29	29	29	29	29
Группа клопидогрела	34	34	34	32	32	31	31	30	28	28	28	28
Группа прасугрела	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Рис. 1. Частота основной комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный рецидив ИМ, нефатальный ИИ) по кривым Каплана-Майера.

а развитие симптомов ИМ в срок >28 дней от предыдущего ИМ расценивается в настоящее время как повторный ИМ и является новой нозологической единицей для конкретного пациента [11].

Для оценки эффективности и безопасности терапии была принята наиболее часто используемая комбинированная конечная точка (смерть + нефатальный рецидив ИМ (и/или ретромбоз стента) + нефатальный ишемический инсульт (ИИ)) [12].

Дополнительными вторичными конечными точками были выбраны кровотечения всех локализаций, умеренные и тяжелые (большие) по шкалам GUSTO и/или TIMI. Кроме того, в качестве дополнительных критериев эффективности лечения (“промежуточные” конечные точки) оценивались: наличие реперфузионных нарушений ритма и проводимости, наличие открытой инфаркт-связанной коронарной артерии по результатам ЧКВ (2-3 степень кровотока по шкале TIMI), формирование ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excel. Для сравнения количественных данных использован t-критерий Стьюдента, для сравнения непараметрических данных — метод углового двухстороннего преобразования Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ кумулятивной частоты конечных точек осуществлялся по кривым Каплана-Майера, а их сравнение — методом log-rank.

Результаты

Сравнительная характеристика трех групп пациентов по клинико-лабораторным параметрам представлена в таблице 1. Группы тикагрелора и клопидогрела отличались от группы прасугрела по частоте встречаемости ожирения ($p=0,044$ и $p=0,024$, соответственно), повышение уровня тропонина Т крови зарегистрировано достоверно чаще в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела ($p=0,015$).

Сравнительный анализ кумулятивной частоты развития нежелательных исходов (смерть, нефатальный рецидив ИМ (и/или ретромбоз стента), нефатальный ИИ) показал отсутствие значимых различий в исследуемых группах в течение 28 сут. (рис. 1). К концу периода наблюдения (через 28 дней) частота событий первичной конечной точки эффективности составила: в группе тикагрелора — 15,9% ($p=0,53$ в сравнении с группой клопидогрела, $p=0,84$ в сравнении с группой прасугрела), в группе клопидогрела — 18,2% ($p=0,63$ в сравнении с группой прасугрела), в группе прасугрела — 12,5%.

Следует отметить, что рецидивы ИМ в течение госпитализации развились у двух пациентов группы тикагрелора и 1 пациента группы прасугрела. Смерть наступила у 6 пациентов группы клопидогрела (1 геморрагический инсульт, 2 случая аневризмы левого желудочка с разрывом, 3 случая отека легких), в группе тикагрелора летальные исходы наступили в 3 случаях (1 аневризма левого желудочка с разры-

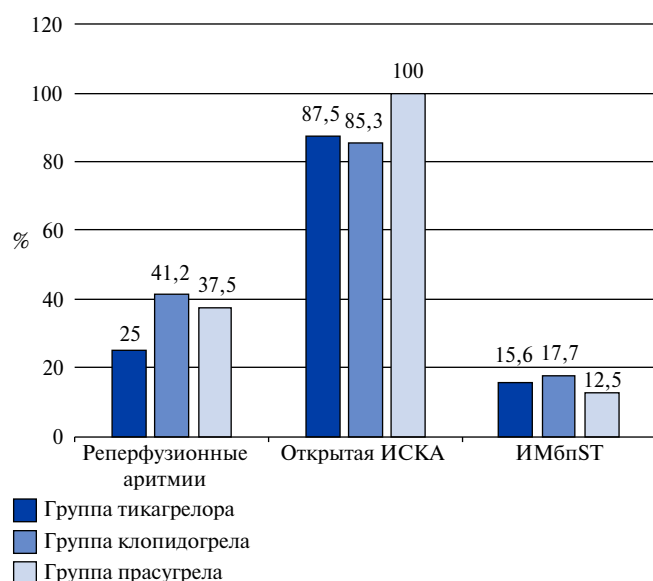


Рис. 2. Частота "промежуточных" критериев эффективности.

Сокращения: ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия.

вом, 2 случая отека легких и кардиогенный шок). В группе прасугрела летальных исходов в течение периода наблюдения 28 сут. не зарегистрировано.

Частота дополнительной конечной точки за период наблюдения 28 сут. составила в группе тикагрелора 3,1% (1 тяжелое желудочно-кишечное кровотечение по TIMI), в группе клопидогрела — 5,9% (1 тяжелое желудочно-кишечное кровотечение по TIMI + 1 смертельный геморрагический инсульт) и в группе прасугрела за период наблюдения умеренных и угрожающих жизни кровотечений зарегистрировано не было.

При проведении анализа "промежуточных" критериев эффективности сравниваемых препаратов значимых различий по частоте развития реперфузионных аритмий, "открытию" инфаркт-связанной коронарной артерии, ИМбпST выявлено также не было (рис. 2).

Обсуждение

До получения результатов прямого сравнения прасугрела и тикагрелора в ходе РКИ приходилось ориентироваться на реестры наблюдений и метаанализы, предоставившие нам результаты косвенного сравнения прасугрела и тикагрелора на фоне ДААТ у пациентов с ОКС, подвергнутых инвазивному вмешательству.

В одном из ранних сетевых метаанализов, опубликованном Chatterjee S, et al. [13], проводилось не прямое сравнение прасугрела с тикагрелором. Было продемонстрировано, что прасугрел более эффективен, чем тикагрелор, в профилактике тромбоза стента (ТС) и рецидивирующих ишемических событий

(отношение шансов = 0,47, $p=0,045$). Недостатками метаанализа были не прямое сравнение двух ингибиторов P2Y₁₂, относительно небольшое количество пациентов (prasugrel — 7463 пациента, ticagrelor — 9667 пациентов) [13].

Bundhun PK, et al. [14] предприняли попытку метаанализа сравнительных исследований прасугрела и тикагрелора при ОКС в онлайн-базах данных. В качестве первичных конечных точек рассматривались неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, кровотечения рассматривались как вторичные конечные точки. Метаанализ объединил 4 исследования с 2012 по 2016гг (282 пациента лечились прасугрелом и 281 пациент принимал тикагрелор). У пациентов с ОКС оба антитромбоцитарных препарата показали сопоставимую частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кровотечений [14].

Аналогичные результаты показали Ray A, et al., которые провели поиск в PubMed/Medline, EMBASE и Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований (CENTRAL) на предмет опубликованных РКИ, посвященных эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора при ОКС с запланированным ЧКВ [15]. Первичным исходом были неблагоприятные сердечно-сосудистые события, а вторичным — кровотечение. Были включены 9 РКИ с общим числом 6990 пациентов (3550 лечились прасугрелом и 3481 лечились тикагрелором). Прасугрел и тикагрелор продемонстрировали аналогичные сердечно-сосудистые исходы и риски кровотечений.

Сетевой метаанализ, сравнивающий после ЧКВ при ОКС кангрелор, клопидогрел, тикагрелор и прасугрел, показал сопоставимость тикагрелора и прасугрела по клиническим исходам [16].

Очередной ретроспективный наблюдательный регистр RENAMI для оценки эффективности и безопасности тикагрелора и прасугрела объединил данные и результаты пациентов с ОКС и первичным ЧКВ в период с января 2012г по январь 2016г. В исследовании приняли участие 11 университетских клиник из 6 европейских стран, было включено 4424 пациента (2725 тикагрелор, 1699 прасугрел). Сравнение этих препаратов показало, что прасугрел более эффективен и безопасен, чем тикагрелор в комбинации с аспирином после ИМбпST, но не ИМпST. Различий в сердечно-сосудистых событиях через 12 мес. обнаружено не было [17].

Представляет интерес подысследование RENAMI, в котором были рассмотрены 462 и 862 пациента с ОКС и сахарным диабетом, получавшие прасугрел и тикагрелор, соответственно. Установлено, что пациенты с ОКС и сахарным диабетом, по-видимому, в равной степени выигрывают в отношении серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий от применения прасугрела или тикагрелора [18].

По данным регистрового исследования Rodriguez AF, et al., прасугрел и тикагрелор были более эффективны, чем клопидогрел, с целью предотвращения неблагоприятных сердечных событий у пациентов с ОКС. Прасугрел по сравнению с тикагрелором оказался более эффективным у пациентов с ИМпST [19].

Достаточно мощным представляется исследование с использованием национальной базы данных Британского сердечно-сосудистого интервенционного общества у пациентов, перенесших первичное ЧКВ по поводу ИМпST (с января 2007г по декабрь 2014г), которое объединило >89 тыс. пациентов (клопидогрел — 58248 человек, прасугрел — 17714 и тикагрелор — 13105 пациентов). По результатам статистического анализа прасугрел ассоциировался с более низкой 30-дневной и годичной смертностью, чем клопидогрел и тикагрелор [20].

В другой сетевой метаанализ, представляющий самые большие на сегодняшний день доказательства для выбора ингибитора P2Y₁₂ при ОКС, было включено 14 исследований с общей популяцией 145019 пациентов [21]. Конечными точками исследования были серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE), смерть от всех причин, ИМ, ТС и большое кровотечение через 30 дней и 1 год. Через 30 дней прасугрел превосходил как клопидогрел, так и тикагрелор по частоте MACE, смерти от всех причин и ТС. И прасугрел, и тикагрелор превосходили клопидогрел по частоте ИМ. Тикагрелор также снижал риск смерти от всех причин по сравнению с клопидогрелом. Тикагрелор, прасугрел и клопидогрел оказались сопоставимы с точки зрения безопасности 30-дневного большого кровотечения. Не было обнаружено значимых различий между клопидогрелом, прасугрелом и тикагрелором в отношении исходов MACE в течение 1 года. И прасугрел, и тикагрелор снижали частоту случаев смерти от всех причин в течение 1 года по сравнению с клопидогрелом. Прасугрел снижал частоту ИМ в течение 1 года по сравнению с клопидогрелом, а тикагрелор — нет. Таким образом, в этом сетевом метаанализе прасугрел оказался предпочтительным ингибитором P2Y₁₂ для снижения риска тяжелых неблагоприятных событий как при 30-дневном, так и при годичном наблюдении [21].

Khan MS, et al. проанализировали 6 РКИ, 8 обсервационных исследований из базы MEDLINE и Кокрановской библиотеки, сравнивающих прасугрел и тикагрелор у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ (40188 пациентов). Данные метаанализа свидетельствуют, что прасугрел имеет лучший профиль эффективности, чем тикагрелор, у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ [22].

В то же время исследование Al-Abdoun A, et al. [23] не выявило значительных различий в показателях MACE, смертности от всех причин, смертности

от ССЗ, ИМ, ТС и кровотечения между прасугрелом и тикагрелором в комбинации с аспирином у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. Авторы использовали базы данных PubMed/MEDLINE и Кокрановской библиотеки, было включено 6 РКИ с 6807 пациентами.

Исследование PRAGUE 18, которое включило 1230 пациентов, не показало превосходства одного антиагреганта над другим (проводилось сравнение прасугрела и тикагрелора) у пациентов с ОКС. Однако авторы пришли к выводу о необходимости более крупных исследований [24]. Также PRAGUE 18 обнаружило, что одышка и вызванная контрастированием нефропатия были чаще при приеме тикагрелора по сравнению с прасугрелом [24].

Основное внимание уделяется в настоящее время исследованию ISAR-REACT 5 [25], которое представляет собой многоцентровое рандомизированное открытое исследование фазы IV, организованное для сравнительной оценки преимуществ и недостатков тикагрелора и прасугрела у пациентов с ОКС (ИМпST, ИМбпST, нестабильная стенокардия) с запланированной инвазивной стратегией. Результаты исследования были представлены в сентябре 2019г. Первичной конечной точкой в ISAR-REACT 5 была совокупность смерти, ИМ или инсульта через 1 год. Основной вторичной конечной точкой (конечной точкой безопасности) было кровотечение. Всего было рандомизировано 4018 пациентов. Результаты исследования показали, что среди пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST или без него частота смерти, ИМ или инсульта была значительно ниже в подгруппе пациентов, получавших прасугрел, по сравнению с пациентами, получавшими тикагрелор, а частота больших кровотечений (согласно шкале Bleeding Academic Research Consortium (BARC) 3-5 типов) достоверно не отличалась между двумя группами [25].

Совет экспертов, созданный по инициативе Российского общества специалистов по неотложной кардиологии, в своем заключении [26], основанном на результатах ISAR-REACT 5, рекомендует рассматривать прасугрел как предпочтительный блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при планируемом первичном ЧКВ у больных с ИМпST и при раннем инвазивном лечении ОКСбпST. При этом Совет экспертов обращает внимание на ограничения исследования ISAR-REACT 5 (открытый характер наблюдения, метод рандомизации с помощью конвертов, опрос пациентов после выписки по телефону, различие стратегий начала терапии прасугрелом и тикагрелором). В то же время экспертами подчеркнуты важные преимущества исследования: отсутствие заинтересованности фармкомпаний, соответствие терапии современным клиническим рекомендациям, осуществление стратификации по типу ОКС и использование строгих критериев контроля качества.

Effron MB, et al. [27] сравнили годовичные клинические исходы пациентов с ОКС, которым проводилось ЧКВ и которые принимали тикагрелор или prasugrel в составе ДААТ. Всего было включено 15788 пациентов с ОКС-ЧКВ (prasugrel — 12797; тикагрелор — 2991). Показатели NACE и MACE были значительно ниже при использовании prasugrela, главным образом из-за сердечной недостаточности, без существенной разницы в показателях смерти от всех причин, ИМ, нестабильной стенокардии, реваскуляризации, транзиторной ишемической атаки/инсульте или кровотечениях. В этом ретроспективном исследовании врачи предпочтительно использовали prasugrel, а не тикагрелор, у более молодых пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, с более низким риском кровотечения или сопутствующих заболеваний [27].

Данные об уменьшении неблагоприятных событий на фоне приема prasugrela в сравнении с другими антитромбоцитарными препаратами у пациентов с ОКС при 30-дневном наблюдении получены во многих масштабных исследованиях [13, 21, 22, 25, 27]. Полученные нами результаты позволяют говорить о сравнимой частоте развития комбинированной конечной точки у пациентов с ИМ и ЧКВ, получающих в составе ДААТ prasugrel по сравнению с пациентами, принимавшими тикагрелор и клопидогрел. Оценка “промежуточных” критериев эффективности

различных схем ДААТ не показала достоверных преимуществ ни одного антитромбоцитарного препарата. В нашем наблюдательном исследовании prasugrel аналогично показал хороший профиль безопасности по сравнению с клопидогрелом и тикагрелором — не было зарегистрировано умеренных и тяжелых кровотечений в течение 28 сут. наблюдения.

Однако проведенное нами исследование имеет ряд ограничений — открытый дизайн наблюдения, различное количество больных в группах наблюдения, короткий период наблюдения. С учетом этих факторов следует учитывать возможность систематических ошибок при интерпретации результатов исследования.

Заключение

Полученные нами результаты сравнительного анализа позволяют предположить сопоставимость профиля эффективности и безопасности prasugrela, тикагрелора и клопидогрела в составе ДААТ у пациентов с ИМ на фоне ЧКВ. Значимых различий по частоте событий конечных точек выявлено не было. В частности, prasugrel показал не меньшую эффективность и безопасность в сравнении с тикагрелором.

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

Литература/References

1. Clinical recommendations of Russian Society of Cardiology, approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation "Acute coronary syndrome with an elevation of the ST segment of the electrocardiogram". (In Russ.) Клинические рекомендации РКО, одобренные научно-практическим советом МЗ РФ "Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы". [Электронный ресурс] https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf.
2. Clinical recommendations of Russian Society of Cardiology, approved by the scientific and practical council of the Ministry of Health of the Russian Federation "Acute coronary syndrome without ST segment elevation of the electrocardiogram". (In Russ.) Клинические рекомендации РКО, одобренные научно-практическим советом МЗ РФ "Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы". [Электронный ресурс] https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf.
3. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation European Heart Journal 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC Focused update on dual antiplatelet therapy in Coronary Artery Disease, developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2018;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
7. Instructions for the medical use of the medicinal product Plavix (film-coated tablets). Registration certificate LSR-009024/10 dated 31.08.2010. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Регистрационное удостоверение ЛСР-009024/10 от 31.08.2010.
8. Instructions for the medical use of the Brilinta® medicinal product (film-coated tablets, 90 mg), subject to changes 1-6. Registration certificate LP-001059 dated 10/27/2011 (reissued on 11/02/2016). (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг), с учетом изменений 1-6. Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.2011 (переоформлено 02.11.2016).
9. Instructions for use of the medicinal product for medical use Brilinta (film-coated tablets, 60 mg). Registration certificate LP-003779 dated 12.08.2016. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Брилинта (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-003779 от 12.08.2016.
10. Instructions for medical use of the drug Effient® (film-coated tablets). Registration certificate LP-000675 dated 09/28/11 (reissued on 07/05/2017). (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Эффидент® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Регистрационное удостоверение ЛП-000675 от 28.09.11 (переоформлено 05.07.2017).
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal. 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
12. Brody T. Clinical Trials: Study Design, Endpoints and Biomarkers, Drug Safety, and FDA and ICH Guidelines. Oxford: Elsevier Limited. 2016. 896 p.
13. Chatterjee S, Ghose A, Sharma A, et al. Comparing newer oral anti-platelets prasugrel and ticagrelor in reduction of ischemic events-evidence from a network meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2013;36(3):223-32. doi:10.1007/s11239-012-0838-z.
14. Bundhun PK, Shi J-X, Huang F, et al. Head to head comparison of Prasugrel versus Ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMC Pharmacol Toxicol. 2017;18(1):80. doi:10.1186/s40360-017-0189-7.
15. Ray A, Najmi A, Khandelwal G, et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. Cardiovasc Drugs Ther. 2021;35(3):561-74. doi:10.1007/s10557-020-07056-z.
16. Westman PC, Lipinski MJ, Torguson R, Waksman R. A comparison of cangrelor, prasugrel, ticagrelor, and clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis. Cardiovasc Revasc Med. 2017;18(2):79-85. doi:10.1016/j.carrev.2016.10.005.
17. Filippo O, Cortese M, Ascenzo F, et al. Real-World Data of Prasugrel vs. Ticagrelor in Acute Myocardial Infarction: Results from the RENAMI Registry. Am J Cardiovasc Drugs. 2019;19(4):381-91. doi:10.1007/s40256-019-00339-3.
18. Conrotto F, Bertaina M, Raposeiras-Roubin S, et al. Prasugrel or ticagrelor in patients with acute coronary syndrome and diabetes: a propensity matched substudy of RENAMI. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019;8(6):536-42. doi:10.1177/2048872618802783.

19. Rodriguez AF, Rodriguez-Granillo AM, Ascarunz SD, et al. Did Prasugrel and Ticagrelor Offer the Same Benefit in Patients with Acute Coronary Syndromes after Percutaneous Coronary Interventions Compared to Clopidogrel? Insights from Randomized Clinical Trials, Registries and Meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2018;24(4):465-77. doi:10.2174/1381612824666180108121834.
20. Olier I, Sirkar A, Hildick-Smith DJR, et al. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2018;104(20):1683-90. doi:10.1136/heartjnl-2017-312366.
21. Baldetti L, Melillo F, Moroni F, et al. Meta-Analysis Comparing P2Y₁₂ Inhibitors in Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2020;125(12):1815-22. doi:10.1016/j.amjcard.2020.03.019.
22. Khan MS, Memon MM, Usman MS, et al. Prasugrel vs. Ticagrelor for Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019;19(5):465-76. doi:10.1007/s40256-019-00337-5.
23. Al-Abdoh A, Barbarawi M, Abusnina W, et al. Prasugrel vs ticagrelor for DAPT therapy in patients with ACS undergoing PCI: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020;S1553-8389(20)30321-3. doi:10.1016/j.carrev.2020.05.038.
24. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al. PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel versus Ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with Primary Percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation.* 2016;134(21):1603-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823.
25. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1524-34. doi:10.1056/NEJMoa1908973.
26. Tereshchenko SN, Glezer MG, Abugov SA, et al. About the place of the platelet receptor P2Y₁₂ blocker prasugrel in the early invasive approach to the treatment of patients with acute coronary syndrome (according to the results of the ISAR-REACT 5 multicenter randomized controlled trial). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(11):92-7. (In Russ.) Терещенко С.Н., Глезер М.Г., Абугов С.А. и др. О месте блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов прасугрела при раннем инвазивном подходе к лечению больных с острым коронарным синдромом (по результатам многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования ISAR-REACT 5). *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):92-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-92-97.
27. Effron MB, Nair KV, Molife K, et al. Retrospective Observational Study using an Integrated Claims Database. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18(2):129-41. doi:10.1007/s40256-017-0255-y.

Клинический случай остановки предсердий (Atrial standstill) у ребенка раннего возраста

Джаффарова О. Ю., Плотникова И. В., Свинцова Л. И.

Введение. Стойкая остановка предсердия (Atrial standstill) — редкий синдром в виде отсутствия механической и электрической активности предсердий. В статье представлен уникальный клинический случай остановки предсердий у новорожденного пациента с тахикардией.

Краткое описание. Первым проявлением остановки предсердий у пациента были признаки сердечной недостаточности (СН) и наличие несинусовой ширококомплексной тахикардии на электрокардиограмме, которая была идентифицирована как желудочковая тахикардия. По месту жительства ребенку была назначена антиаритмическая терапия (ААТ), на фоне которой было достигнуто снижение частоты сердечных сокращений. Через 3 мес. в нашем центре с целью определения топик аритмии ребенку было проведено чреспищеводное электрофизиологическое исследование. Диагностирован полиморфный идиовентрикулярный ритм с частотой сердечных сокращений 46–119 уд./мин, спайк предсердий (волны А) не зарегистрирован. Учитывая брадикардию, гемодинамические изменения на эхокардиографии (значительное увеличение предсердий, снижение сократимости), пациенту с целью профилактики риска возникновения внезапной сердечной смерти была проведена имплантация однокамерной эпикардиальной системы электрокардиостимуляции (ЭКС) в режиме VVIR и биполярного желудочкового электрода, назначена антикоагулянтная терапия. Через 6 мес. наблюдения при контрольном обследовании отмечена положительная динамика — купирование симптомов СН, увеличение сократительной функции левого желудочка.

Дискуссия. Своевременная диагностика и имплантация ЭКС позволили избежать немотивированного приема ААТ и минимизировать симптомы СН. Важное значение в профилактике недостаточности кровообращения имеет постоянная желудочковая стимуляция и антикоагулянтная терапия.

Ключевые слова: остановка предсердий, дети, кардиостимуляция.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск.

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

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

ААТ — антиаритмическая терапия, ВПС — врожденный порок сердца, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ДН — должностная норма, ЛЖ — левый желудочек, НРС — нарушения ритма сердца, ПЖ — правый желудочек, СМ — суточное мониторирование, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 24.03.2021

Рецензия получена 07.06.2021

Принята к публикации 14.06.2021



Для цитирования: Джаффарова О. Ю., Плотникова И. В., Свинцова Л. И. Клинический случай остановки предсердий (Atrial standstill) у ребенка раннего возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4419. doi:10.15829/1560-4071-2021-4419

Atrial standstill in the newborn: a case report

Dzhaffarova O. Yu., Plotnikova I. V., Svintsova L. I.

Introduction. Persistent atrial standstill is a rare syndrome characterized by absence of mechanical and electrical atrial activity. The article presents a unique case of atrial standstill in the newborn patient with tachyarrhythmia.

Brief description. The first manifestation of atrial standstill in the patient was heart failure (HF) manifestations and wide-complex tachycardia according to electrocardiography, which was identified as ventricular tachycardia. At the local outpatient clinic, the child was prescribed with antiarrhythmic therapy (AAT), which decreased heart rate. Three months later, a transesophageal electrophysiological study was carried out in our center in order to determine the arrhythmia origin. A multiform idioventricular rhythm with a heart rate of 46–119 beats per min was diagnosed, atrial pacing spike (A waves) was not recorded. Given bradyarrhythmia, hemodynamic abnormalities on echocardiography (significant atrial enlargement, decreased contractility), the patient, in order to prevent the risk of sudden cardiac death, underwent implantation of single chamber pacemaker in VVIR mode and bipolar ventricular lead. Anticoagulant therapy was prescribed. After 6-month follow-up, relief of HF symptoms and an increase in left ventricular contractile function was noted.

Discussion. Timely diagnosis and implantation of pacemakers allowed avoiding AAT and minimizing the HF symptoms. Continuous ventricular pacing and anticoagulant therapy are important in HF prevention.

Keywords: atrial standstill, children, cardiac pacing.

Relationships and Activities: none.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk.

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

*Corresponding author:
lis@cardio-tomsk.ru

Received: 24.03.2021 **Revision Received:** 07.06.2021 **Accepted:** 14.06.2021

For citation: Dzhaffarova O. Yu., Plotnikova I. V., Svintsova L. I. Atrial standstill in the newborn: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4419. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4419

Ключевые моменты

- Мы обсуждаем редкую патологию у детей — синдром остановки предсердий. В литературе описаны единичные случаи остановки предсердий у детей.
- Важное значение для диагностики имеет проведение чреспищеводного электрофизиологического исследования.
- Пациенты с остановкой предсердий должны быть под пристальным наблюдением кардиологов, т.к. возможны возникновения жизнеугрожающих состояний, приводящих к фатальному исходу.
- Терапия данного синдрома должна быть направлена как на лечение основного заболевания, так и на предотвращение таких осложнений, как обмороки, инсульт, застойная сердечная недостаточность и внезапная смерть. Важное значение в профилактике недостаточности кровообращения имеет постоянная желудочковая стимуляция и антикоагулянтная терапия.

Аритмии у детей первого года жизни представлены большим разнообразием. Своевременная постановка диагноза и определение вида нарушений ритма сердца (НРС) определяют дальнейшую перспективу ведения пациента. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении аритмий, дети первых месяцев жизни остаются наиболее сложной категорией пациентов для практикующих детских кардиологов. С одной стороны, существуют рекомендации и подходы к лечению различных видов аритмий, а с другой стороны, не во всех клиниках есть возможность определения нозологии нарушений ритма. Неинвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) — чреспищеводное ЭФИ — достаточно активно применяется в аритмологических центрах для диагностики НРС. Следует отметить, что использование этих методов ограничено у детей, особенно, новорожденных, в связи с особенностями проведения, в частности, с необходимостью обеспечения венозного доступа и анестезиологического пособия. Учитывая высокий риск быстрого развития аритмогенной кардиомиопатии у детей раннего возраста [1, 2], необходимо своевременное определение показаний для назначения антиаритмической терапии (ААТ) или выполнения операции радиочастотной абляции, или имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС).

Стойкая остановка предсердия (Atrial standstill) является редким синдромом в виде отсутствия механической и электрической активности предсердий. Впервые данная патология была описана Chavez I, et al. в 1946г [3]. Современные диагностические критерии остановки предсердий включают в себя: (а) отсутствие зубцов Р на поверхностных электрокардиограммах (ЭКГ); (б) отсутствие волн А при измерении давления в яремной вене и правом предсердии;

(в) наличие наджелудочкового типа комплекса QRS; (г) неподвижность предсердия при флюороскопии; и (е) неспособность стимулировать предсердие при проведении ЭФИ [3].

Данное патологическое состояние может классифицироваться как частичный вариант поражения (вовлекается в процесс только одно предсердие) или тотальное поражение (страдают оба предсердия), при этом оно может регистрироваться постоянно или временно [4]. Остановка предсердия часто выявляется при таких заболеваниях, как нервно-мышечная дистрофия, миокардит, амилоидоз, клапанные пороки сердца, инфаркт миокарда, синдром Бругада [5]. По данным литературы существует семейная форма остановки предсердий, при которой была выявлена мутация в гене *SCN5A*, кодирующем α -субъединицу Na-канала сердца [6].

В литературе описаны клинические случаи остановки предсердий взрослых пациентов и единичные случаи данного синдрома в педиатрии [7-10].

Целью нашего сообщения является представление редкого клинического случая стойкой остановки предсердий (Atrial standstill) у новорожденного пациента с тахикардией.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. Информированные согласия были получены от всех родителей (законных представителей) пациентов, принимающих участие в исследовании.

Пациент Ц. поступил в отделение детской кардиологии в возрасте 3 мес. с жалобами на покашливание и потливость при кормлении. Анамнез заболевания: в возрасте 1 мес. мама ребенка стала отмечать эпизоды учащенного дыхания, покашливание, крик в ночное время, плохую прибавку в весе и потливость во время кормления. Родители пациента самостоятельно обратились в поликлинику по месту жительства с целью проведения эхокардиографии (ЭхоКГ). У ребенка по результатам ЭхоКГ было выявлено расширение полостей сердца и снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) до 45-47%. Ребенок был экстренно госпитализирован в стационар по месту жительства, где при поступлении состояние было расценено как тяжелое за счет признаков сердечной недостаточности (СН) на фоне аритмогенной кардиомиопатии. По данным ЭКГ и суточного мониторирования (СМ) ЭКГ был зарегистрирован идиовентрикулярный ритм с эпизодами желудочковой тахикардии до 207 уд./мин. С целью купирования нарушений ритма ребенку был назначен кордарон внутривенно в дозе 10 мг/кг/сут., с последующим переводом на пероральный прием. Учитывая признаки СН, в терапию были добавлены

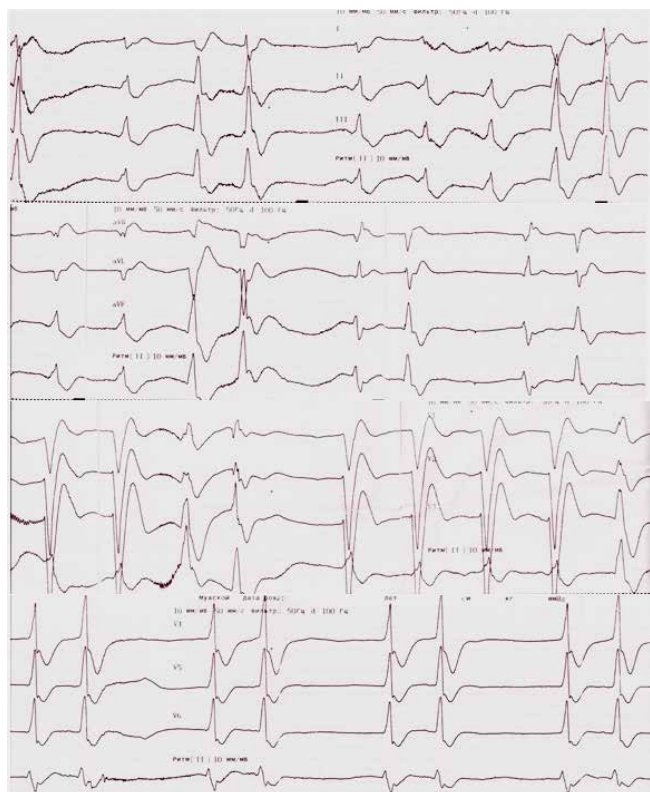


Рис. 1. Стандартная ЭКГ. Желудочковый ритм с разными RR интервалами.

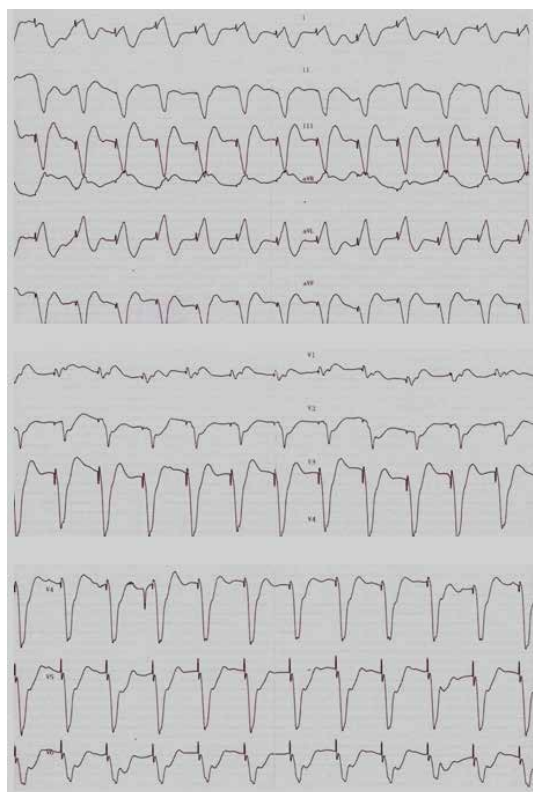


Рис. 3. Стандартная ЭКГ. Стимуляция желудочков в режиме VVI.



Рис. 2. Чреспищеводная ЭКГ — желудочковый ритм, отсутствие спайка предсердий.

капотен и верошпирон в возрастных дозировках. На фоне лечения была достигнута относительно положительная динамика — были купированы симптомы СН, по данным ЭхоКГ отмечалось увеличение ФВ ЛЖ до 60-61%. По результатам СМ ЭКГ на фоне ААТ (кордарон 5 мг/кг/сут.) в течение суток регистрировался полиморфный желудочковый ритм, со среднесуточной частотой сердечных сокращений (ЧСС) значительно ниже возрастной нормы — 86 в уд./мин. С учетом сохраняющейся брадиаритмии, в течение длительного времени, в 3-месячном возрасте ребенок был переведен в НИИ кардиологии г. Томска для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

Наследственный анамнез не отягощен: родители ребенка обследованы, здоровы.

Жалобы при поступлении: одышка и потливость при кормлении и физической активности, плохая прибавка в весе.

Состояние при поступлении средней степени тяжести. Отмечалась одышка и потливость при кормлении. Дыхание в легких пуэрильное. Тоны сердца были приглушены, аритмичные с ЧСС 96 в уд./мин. Выслушивался незначительный систолический шум 2/6 в III м/р справа от грудины, без иррадиации за пределы сердца. Пульс на лучевых и бедренных артериях был симметричный, удовлетворительного наполнения. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступала из-под края реберной дуги на 2,5 см. Вес был 4,650 кг (дефицит массы тела).

При проведении ЭКГ регистрировались широкие желудочковые комплексы по типу блокады правой ножки пучка Гиса с ЧСС 60-130 в уд./мин. (рис. 1)

С целью определения топики аритмии на фоне внутривенной анестезии ребенку было проведено чреспищеводное ЭФИ, по результатам которого был диагностирован полиморфный идиовентрикулярный ритм с ЧСС 46-119 уд./мин. Спайк предсердий (волны А) не зарегистрирован (рис. 2). Была проведена попытка стимуляции предсердий амплитудой 10-14 Ма, была выполнена электроимпульсная терапия двукратно 7 и 10 Дж — ритм без динамики.

При проведении ЭхоКГ объем левого предсердия — 12,54 мл, что составляло 314% от должностной нормы (ДН) [11], объем правого предсердия — 24,8 мл (250% от ДН), объем правого желудочка (ПЖ) — 16 мл (151% от ДН), объем ЛЖ — 10,2 мл (112% от ДН), ФВ ПЖ 48%, ФВ ЛЖ (m) — 69%, ФВ ЛЖ (b) — 50%. Заключение: увеличение всех камер сердца, с преобладанием правых отделов. Снижена сократимость ПЖ, умеренно снижена сократимость и насосная функция ЛЖ. Выявлена регургитация I ст. на митральном и трикуспидальном клапанах. Вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) 7 мм — с лево-правым сбросом. Клапанный стеноз легочной артерии с незначимым

градиентом давления 26/12 мм рт.ст. Механическая активность предсердий не регистрировалась.

По данным СМ ЭКГ регистрировался ригидный желудочковый ритм. Предсердная активность не регистрировалась. Средняя ЧСС за сутки была значительно ниже возрастной нормы — 83 уд./мин. Максимальная ЧСС до 120 уд./мин. Минимальная ЧСС ниже возрастной нормы — 61 уд./мин (при норме не <70 уд./мин). Максимальная пауза ритма — 1672 мс.

На основании результатов обследования пациенту был поставлен диагноз: НПС. Остановка предсердий (Atrial standstill), полиморфный идиовентрикулярный ритм. Врожденный порок сердца (ВПС) ДМПП. Функциональный класс — II.

Учитывая снижение среднесуточной ЧСС, ААТ была отменена, пациент продолжал принимать терапию, направленную на купирование симптомов СН. Ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой.

Временная шкала

Исследования	Результаты
Клиническая картина	Эпизоды учащенного дыхания, покашливание, кряхтение в ночное время, плохая прибавка в весе и потливость во время кормления.
ЭКГ	Широкие желудочковые комплексы по типу блокады правой ножки пучка Гиса с ЧСС 60-130 в уд./мин.
ЭхоКГ	Увеличение всех камер сердца, с преобладанием правых отделов. Снижение контрактильности ПЖ, умеренно снижена сократительная способность и насосная функция ЛЖ. Выявлена регургитация I ст. на митральном и трикуспидальном клапанах. Вторичный дефект межпредсердной перегородки 7 мм — с лево-правым сбросом. Клапанный стеноз легочной артерии с незначимым градиентом давления 26/12 мм рт.ст. Механическая активность предсердий не регистрировалась.
Суточное мониторирование ЭКГ	Ригидный желудочковый ритм. Предсердная активность не регистрировалась. Средняя ЧСС за сутки была значительно ниже возрастной нормы — 83 уд./мин. Максимальная ЧСС до 120 уд./мин. Минимальная ЧСС ниже возрастной нормы — 61 уд./мин (при норме не <70 уд./мин). Максимальная пауза ритма — 1672 мс.
Чреспищеводное ЭФИ	Полиморфный идиовентрикулярный ритм с ЧСС 46-119 уд./мин, спайк предсердий (волны А) не зарегистрирован. Была проведена попытка стимуляции предсердий амплитудой 10-14 Ма, была выполнена электроимпульсная терапия двукратно 7 и 10 Дж — ритм без динамики.
Кардиохирургия	Проведена имплантация однокамерной эпикардиальной системы ЭКС в режиме VVIR (Medtronic Adapta) биполярного желудочкового электрода Medtronic Capsure EPI. Параметры ЭКС: режим стимуляции VVIR; Базовая ЧСС запрограммирована — 80 уд./мин/180 уд./мин.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография.

Через 3 мес. пациент поступил в наше отделение для контрольного обследования. При поступлении жалобы: сохранялась одышка при физической активности. Объективный статус при поступлении: состояние удовлетворительное. Дыхание в легких пуэрильное. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС в покое — 90 уд./мин. Пульс на лучевых и бедренных артериях симметричный, удовлетворительного наполнения. Живот мягкий. Печень была не увеличена, выступала из-под края реберной дуги на 2 см. Вес 5,75 кг (прибавка за 3 мес. — 1050 г).

Было проведено следующее обследование.

На ЭКГ регистрировался идиовентрикулярный неправильный ритм с ЧСС 54–136 уд./мин.

При проведении СМ ЭКГ в течение суток регистрировался желудочковый ритм со средней ЧСС 93 уд./мин, отмечалась выраженная аритмия. На всем протяжении мониторингирования отмечено отсутствие зубца Р во всех отведениях. Среднесуточная ЧСС была значительно ниже возрастной нормы. Максимальная ЧСС до 132 уд./мин. Минимальная ЧСС ниже возрастной нормы — 61 уд./мин (при норме не <70 уд./мин). Ритм ригидный. Эпизоды пауз ритма до 1504 мс.

По сравнению с предыдущей госпитализацией, по данным ЭхоКГ была выявлена выраженная дилатация правых камер, объем правого предсердия увеличился до 29,73 мл (591% от ДН), размеры остальных отделов сердца остались прежними. ДМПП — 7 мм с лево-правым сбросом. Контрактильность ЛЖ на нижней границе нормы — ФВ ЛЖ — 63%.

На рентгенографии грудной клетки сердце было значительно расширено в поперечнике, кардио-торакальный индекс составил 68%. Верхушка сердца была слева. Корни легких были скрыты за тенью сердца, не расширены.

Учитывая выраженную брадикардию, гемодинамические изменения на ЭхоКГ, пациенту, с целью профилактики риска возникновения внезапной сердечной смерти, была проведена имплантация однокамерной эпикардальной системы ЭКС в режиме VVIR (Medtronic Adapta) биполярного желудочкового электрода Medtronic Capsure EPI. Желудочковый электрод был фиксирован на верхушку сердца в проекции ЛЖ.

Параметры ЭКС: режим стимуляции VVIR; Базовая ЧСС запрограммирована — 80 уд./мин/180 уд./мин.

Послеоперационный период протекал без осложнений. С целью профилактики тромбообразований пациенту был назначен варфарин, продолжена терапия СН.

Через 6 мес. после имплантации ЭКС ребенок вновь поступил в наше отделение на обследование в динамике.

Со стороны мамы жалоб у ребенка не отмечалось, он стал более активным.

При объективном осмотре состояние удовлетворительное. Дыхание пуэрильное, тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС в покое — 90 уд./мин. Пульс на лучевых и бедренных артериях симметричный, удовлетворительного наполнения. Живот мягкий. Печень выступала из-под края реберной дуги на 1,5 см. Пальпаторно корпус ЭКС определялся в эпигастральной области.

При контрольной ЭхоКГ отмечалась некоторая положительная динамика в виде увеличения сократительной функции ЛЖ (ФВ ЛЖ (м) — 75%, ФВ (б) — 72%) при сохраняющихся увеличенных объемах всех камер сердца.

По данным ЭКГ (рис. 3) и СМ ЭКГ регистрировалась постоянная желудочковая стимуляция в режиме VVIR. Среднесуточная ЧСС была в пределах возрастной нормы 113 в мин, ЧСС max — 179 в мин, ЧСС min — 76 в мин. Прирост и снижение ЧСС были адекватными. Нарушений ритмовождения ЭКС не зарегистрировано. Предсердной активности не зарегистрировано.

Пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии, под наблюдение врача кардиолога.

Обсуждение

В представленном клиническом случае синдром остановки предсердий был выявлен у пациента в возрасте 3 мес. В литературе мы не нашли сообщений, где были бы описаны пациенты с остановкой предсердий в таком раннем возрасте. Данное состояние у нашего ребенка было подтверждено отсутствием Р-волн на поверхностной и чреспищеводной ЭКГ, отсутствием электрической активности при стимуляции предсердий и механической активности предсердий при проведении ЭхоКГ. Своевременная диагностика и имплантация ЭКС позволили избежать немотивированного приёма ААТ и минимизировать симптомы СН. Первым проявлением остановки предсердий у нашего пациента были признаки СН и наличие несинусовой ширококомплексной тахикардии на ЭКГ, которая докторами по месту жительства была идентифицирована как желудочковая тахикардия, что потребовало назначения ААТ.

В литературе описаны единичные случаи остановки предсердий у детей [7]. Так, Ahnfeldt AM, et al. сообщили об уникальном случае 7-летней девочки с диагностированным инфарктом мозга на фоне остановки предсердия с клинической картиной выраженной афазии, центральным параличом лица и неритмичным пульсом. При проведении ЭКГ был выявлен медленный узловой ритм с ЧСС 54–83 уд./мин, эпизоды предсердной эктопической тахикардии с ЧСС 180 уд./мин. Внутривенное введение аденозина было без эффекта. Пациентке была проведена электроимпульсная терапия, суправентрику-

лярная тахикардия была купирована через асистолию с проведением сердечно-легочной реанимации. Девочке был имплантирован постоянный эпикардиальный ЭКС в режиме VVI. Во время имплантации ЭКС была предпринята попытка стимуляции предсердий в разных зонах, но, несмотря на высокий порог стимуляции, электрическая активность предсердий отсутствовала. При проведении чреспищеводного ЭхоКГ во время предсердной или желудочковой стимуляции сокращения предсердий не наблюдалось. Этот случай демонстрирует, что кардиогенная церебральная эмболия у детей может быть вызвана таким редким состоянием, как остановка предсердия. Авторы акцентируют внимание на том, что в настоящее время нет установленных рекомендаций по ведению и лечению пациентов детского возраста с синдромом Atrial standstill. Все пациенты с остановкой предсердия должны получать длительную пероральную антикоагулянтную терапию и постоянную электрокардиостимуляцию для уменьшения риска возникновения жизнеугрожающих сердечных-сосудистых осложнений [7].

Malav IC, et al. описали клинический случай трехлетнего ребенка с ВПС ДМПП, у которого при обследовании были выявлены признаки СН, не связанные с пороком сердца. При проведении ЭКГ выявлен узловой ритм с ЧСС 80 уд./мин и удлинённый интервал QT (корригированный QT — 490 мс). На ЭхоКГ был выявлен большой ДМПП (17 мм) с левым сбросом и признаками перегрузки правых отделов сердца. Пациенту была проведена ангиография ввиду несоответствия наличия ВПС и клиники хронической СН и ЭФИ, чтобы выяснить причину отсутствия зубцов Р на поверхностной ЭКГ. В предсердиях, электрической активности зарегистрировано не было. Авторы сделали вывод, что недостаточность кровообращения стала следствием остановки предсердий. Пациенту было проведено хирургическое закрытие ДМПП, во время которого была взята биопсия из предсердий и ПЖ. Гистология выявила признаки неспецифического интерстициального фиброза. Учитывая выраженную аритмию, ребенку был имплантирован постоянный эндокардиальный кардиостимулятор в режиме VVIR и назначены антикоагулянты с целью предотвращения тромбообразования в предсердиях. Авторы делают вывод, что наличие симптомов СН у ребенка с ДМПП должно насторожить врача и направить его на путь поиска тех или иных причин СН [12].

Литература/References

1. Ozaki N, Nakamura Y, Suzuki T, et al. Safety and efficacy of radiofrequency catheter ablation for tachyarrhythmia in children weighing less than 10 kg. *Pediatr Cardiol.* 2018;39:384-9. doi:10.1007/s00246-017-1766-7.
2. Svintsova LI, Kovalev IA, Murzina OYu, et al. Experience in the treatment of tachycardias manifesting in the antenatal period. *J of Arrhythm.* 2010;61:57-60 (In Russ). Свинцова Л. И.,

Как и в выше представленном клиническом случае, у нашего 3-месячного пациента с ДМПП первыми признаками остановки предсердий были симптомы СН, а имеющийся порок сердца не мог быть причиной возникновения этих симптомов в таком раннем возрасте. Данное несоответствие признаков гемодинамических нарушений в сердце и СН позволили в короткий срок обследовать пациента, поставить правильный диагноз и назначить соответствующее лечение.

Пациенты с остановкой предсердий должны находиться под длительным и пристальным вниманием медицинского персонала. Существуют единичные проспективные исследования, которые свидетельствуют о том, что остановка предсердий является прогрессирующим процессом. Так, в своем сообщении Cappelli F, et al. [13] описали 9-летнюю девочку, которой имплантировали ЭКС в режиме VVI после постановки диагноза остановка предсердий. Через 13 лет наблюдения пациентке было проведено электроанатомическое картирование, которое показало уменьшение степени возбуждаемого предсердного миокарда и повышение порога стимуляции, что свидетельствовало о прогрессировании болезни.

Заключение

Таким образом, остановка предсердия (Atrial standstill) является достаточно редким прогрессирующим патологическим синдромом. Дети с остановкой предсердий должны быть под пристальным наблюдением докторов, т.к. возможны возникновения жизнеугрожающих состояний, приводящих к фатальному исходу. Терапия данного синдрома должна быть направлена как на лечение основного заболевания, так и на предотвращение таких осложнений, как обмороки, инсульт, застойная СН и внезапная смерть. Важное значение в профилактике недостаточности кровообращения имеет постоянная желудочковая стимуляция и антикоагулянтная терапия [7]. У таких пациентов предпочтительна эпикардиальная стимуляция вне зависимости от возраста, т.к. застойное внутрисердечное кровообращение и наличие эндокардиальных электродов могут предрасполагать к тромбозу.

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

Ковалев И.А., Мурзина О.Ю. и др. Опыт лечения тахикардий манифестирующих в антенатальном периоде. *Вестник аритмологии.* 2010;61:57-60.

3. Chavez I, Brumlik J, Sodi Pallares D. On a extraordinary case of paralysis with permanent atrial degeneration of nudolo of Keith and Flack. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1946;16: 159-81.

4. Fuenmayor AAJ, Rodríguez SYA. Atrial standstill. *Int J Cardiol.* 2013;165(3):47-8. doi:10.4414/cvm.2017.00498.
5. Sommariva E, Vatta M, Xi Y, et al. Compound heterozygous SCN5A gene mutations in asymptomatic Brugada syndrome child. *Cardiogenetics.* 2012;2e11:53-8. doi:10.4081/cardiogenetics.2012.e11.
6. Baskar S, Ackerman M, Clements D, et al. Compound heterozygous mutations in the SCN5A-encoded Nav1.5 cardiac sodium channel resulting in atrial standstill and His-Purkinje system disease. *J Pediatr.* 2014;165:1050-2. doi:10.1016/j.jpeds.2014.07.036.
7. Ahnfeldt AM, de Knecht VE, Reimers JI, et al. Atrial standstill presenting as cerebral infarction in a 7-year-old girl. *SAGE Open Medical Case Reports.* 2019;7:1-4. doi:10.1177/2050313X19827735.
8. Gal DB, Wojciak J, Perera J, et al. Atrial standstill in a pediatric patient with associated caveolin-3 mutation. *Heart Rhythm Case Reports.* 2017;3:513-6. doi:10.1016/j.hrcr.2017.07.014.
9. Jaeggi ET, Chitayat D, Taylor G. Atrial standstill associated with loss of atrial myocytes: A rare cause of fetal bradyarrhythmia. *Heart Rhythm.* 2009;6:1370-2. doi:10.1016/j.hrthm.2009.04.026.
10. Bellmann B, Roser M, Muntean B, et al. Atrial standstill in sinus node disease due to extensive atrial fibrosis: impact on dual chamber pacemaker implantation. *Europace.* 2016;18:238-45. doi:10.1093/europace/euv098.
11. Martsinkevich GI, Sokolov AA. Features of echocardiography in children, anthropometric and age standards. *Russian Pediatric Journal.* 2012;2:17-21 (In Russ). Марцинкевич Г.И., Соколов А.А. Особенности эхокардиографии у детей, антропометрические и возрастные нормы. *Российский педиатрический журнал.* 2012;2:17-21.
12. Malav IC, Juneja R, Choudhary SK, et al. Atrial standstill causing congestive heart failure in a child with ostium secundum atrial septal defect. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(2):283-6. doi:10.1007/s00246-009-9578-z.
13. Cappelli F, Favilli S, Ricciardi G, et al. Atrial standstill disease progression documented after 13 years follow-up. *Intern Emerg Med.* 2012;7(1):S7-S8. doi:10.1007/s11739-011-0519-5.



Роль SNP-маркеров хромосомы 10 в патогенезе фибрилляции предсердий

Никулина С. Ю.¹, Шишкова К. Ю.¹, Шульман В. А.¹, Чернова А. А.¹, Максимов В. Н.²

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из самых распространенных тахикардий, вклад в возникновение которой вносят как факторы среды, так и генетические факторы, четкие представления о которых могут быть чрезвычайно важны для определения тактики лечения и прогнозирования течения заболевания. В статье представлен краткий обзор исследований генетических предикторов ФП, в частности SNP-маркеров, обнаруженных на хромосоме 10. Установление связи выявленных SNP хромосомы 10 с функциональными генами, изменение структуры или регуляции которых может повлиять на развитие ФП, приоткрывает завесу понимания механизмов влияния данных SNP на патогенез ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, генетические маркеры, SNP, хромосома 10, *SYNPO2L*, *MYOZ1*.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Шишкова К. Ю. — аспирант

кафедры факультетской терапии с курсом ПО, ORCID: нет, Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-1968-3476, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anechkachernova@yandex.ru

ФП — фибрилляция предсердий, GWAS — genome-wide association studies, eQTL — expression quantitative trait loci, PITX2 — paired-like homeodomain transcription factor 2, SNP — single nucleotide polymorphisms.

Рукопись получена 16.10.2020

Рецензия получена 04.02.2021

Принята к публикации 06.02.2021



Для цитирования: Никулина С. Ю., Шишкова К. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А., Максимов В. Н. Роль SNP-маркеров хромосомы 10 в патогенезе фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4148. doi:10.15829/1560-4071-2021-4148

Role of SNP markers on chromosome 10 in the pathogenesis of atrial fibrillation

Nikulina S. Yu.¹, Shishkova K. Yu.¹, Shulman V. A.¹, Chernova A. A.¹, Maksimov V. N.²

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common tachyarrhythmias, contributing to both environmental and genetic factors, a clear understanding of which can be extremely important for determining management tactics and predicting the disease course. The article provides a brief overview of studies on genetic predictors of AF, in particular, SNP markers found on chromosome 10. Establishing a relationship between the identified SNPs on chromosome 10 and functional genes, changes in the structure or regulation of which can affect the development of AF, opens the veil of understanding how these SNPs affect the pathogenesis of AF.

Keywords: atrial fibrillation, genetic markers, SNP, chromosome 10, *SYNPO2L*, *MYOZ1*.

Relationships and Activities: none.

¹V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia.

Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Shishkova K. Yu. ORCID: none, Shulman V. A. ORCID: 0000-0002-1968-3476, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author:
anechkachernova@yandex.ru

Received: 16.10.2020 **Revision Received:** 04.02.2021 **Accepted:** 06.02.2021

For citation: Nikulina S. Yu., Shishkova K. Yu., Shulman V. A., Chernova A. A., Maksimov V. N. Role of SNP markers on chromosome 10 in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4148. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4148

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой распространенное нарушение ритма сердца и связана с повышенным риском развития инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти и поэтому является одной из важнейших проблем современного здравоохранения [1].

Эпидемиологические исследования показывают, что ФП регистрируется у 3 млн человек в США, 8,8 млн европейцев и ~30 млн человек во всем мире [2]. Заболеваемость ФП растет, и к 2050г прогнозируется

увеличение распространенности этой патологии в 5 раз [2]. В 2-16% всех случаев ФП развивается в отсутствие известных предрасполагающих факторов (lone atrial fibrillation) [2]. Факторами риска развития ФП являются многие кардиальные и некардиальные заболевания [3, 4]. Недавно было показано, что фактором риска ФП может быть расовая принадлежность [5]. Выяснилось, что представители европеоидной расы имеют более высокий риск ФП, чем представители негроидной расы. Относительно высокий риск

развития ФП среди европеоидов наблюдается и при отсутствии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [6-8]. Это указывает на определенный вклад генетических факторов в развитие ФП.

Несмотря на достижения медицины последних десятилетий, отмечается ограниченная эффективность профилактических стратегий и методов лечения ФП. Антиаритмические препараты недостаточно эффективны и имеют побочные эффекты. Процедура катетерной абляции является инвазивной, может вызывать осложнения. Эффективность ее мало предсказуема. Одной из причин малой предсказуемости эффективности абляции является недостаточное понимание этиологии ФП, роли предрасполагающих и, в частности, генетических факторов в развитии заболевания.

Генетический базис ФП начали исследовать с семейных случаев этого заболевания, которые документируются еще с 1936г. В тот период было обследовано несколько семей из Испании, члены которых в нескольких поколениях были подвержены ФП. Наследование осуществлялось по аутосомно-доминантному типу. В последующем удалось выяснить, что гены, ответственные за ФП в этих семьях, локализованы на 10 хромосоме. В качестве кандидатных генов оказались гены симпатoadреналовой системы — β -адренергического рецептора (*ADRB1*, 10q25.3) и α -адренергического рецептора (*ADRA2*, 10q25.2), а также ген *GPRK5* (10q26.11), кодирующий сопряженную с G-белком рецепторную киназу 5, взаимодействующую с адренергическими рецепторами [9].

Однако следует отметить, что для разработки эффективных методов лечения ФП требуются исследования, основанные на результатах genome-wide association studies (GWAS), данных профилей экспрессии генов, протеомики, метилирования и пространственной организации ДНК [10]. GWAS представляет собой генотипирование сотен тысяч (до двух млн на новых чипах) однонуклеотидных полиморфизмов — single nucleotide polymorphisms (SNP), распределенных по всему геному, и сравнение частоты этих полиморфизмов у больных с различными заболеваниями и в контрольной группе. Хотя отдельные SNP часто связаны только с небольшим относительным риском развития заболевания, использование в совокупности сотен тысяч SNP может помочь выявить большую часть генетического разнообразия между людьми, которое, в свою очередь, может быть преобразовано в оценку генетического риска для каждого человека. К настоящему времени с помощью метода GWAS выявлено >140 SNP, связанных с ФП [10].

В отличие от методов, основанных на генах кандидатах, когда идентифицируются полиморфизмы в пределах этих генов, при исследовании методом GWAS в анализ включается весь геном, независимо от наличия или отсутствия известных генов. Это

очень существенно расширяет объём поиска, т.к. на известные белок-кодирующие гены приходится <2% последовательности ДНК. Поэтому нередко выявленный с помощью GWAS хромосомный регион не содержит гены. Генетические варианты, идентифицированные в исследованиях, проведенных с помощью GWAS, нередко расположены в некодирующих областях генома [11].

Это серьезная проблема, возникающая при изучении генетических аспектов сложных полигенных заболеваний, таких как ФП, и одним из подходов к ее преодолению является использование картирования локусов, количественных признаков экспрессии, expression quantitative trait loci (eQTL). Анализ eQTL связывает генотип SNP в конкретном локусе с экспрессией генов в этом регионе (цис-регуляторные элементы) или в отдаленных регионах, даже на других хромосомах (транс-регуляторные элементы). Эффекторами некодирующих областей могут быть цис-регуляторные элементы, такие как энхансеры, репрессоры и промоторы, активность которых может варьировать в зависимости от расположенных в них SNP. При этом один и тот же SNP может быть значимым цис-eQTL для двух и более генов [12].

Большинство локусов, связанных с риском развития ФП, пока не имеют известных eQTL [13]. Регуляторные элементы влияют на гены-мишени, связываясь с факторами транскрипции и образуя петли ДНК так, что регуляторные элементы и промотор гена-мишени оказываются в непосредственной близости [13]. Взаимодействие регуляторных элементов с промотором происходит в пределах одного и того же топологически ассоциированного домена. Но структура топологически ассоциированных доменов варьирует от клетки к клетке; кроме того, между разными топологически ассоциированными доменами возможны взаимодействия [14]. Следовательно, определение того, какой ген для конкретного регуляторного элемента является мишенью, остается сложной задачей.

Возможно, сократить разрыв между знаниями о генных вариантах, связанных с ФП, и пониманием механизмов их влияния поможет проведение крупномасштабных исследований с использованием полногеномного секвенирования, которое сейчас стало доступнее. И в отличие от GWAS позволяет прочитать геном целиком, а не отдельные маркеры однонуклеотидных последовательностей, расположенные на расстоянии друг от друга (расстояние зависит от плотности чипа, т.е. количества маркеров, которые с его помощью генотипируют).

Генетические предикторы ФП, ассоциированные с SNP на хромосоме 10

На хромосоме 10 человека расположено как минимум 11 известных SNP, ассоциированных с раз-

Таблица 1

Связь ФП и SNP, расположенных на 10 хромосоме

Rsid	Локус	Ближайший ген	Элемент	Источник
rs10824026	10q22.2	<i>SYNPO2L</i>	Инtron	[15, 19]
		<i>MYOZ1</i>		[15]
rs3740293	10q22	<i>SYNPO2L</i>	3'-нетранслируемая область	[16]
		<i>MYOZ1</i>		
rs3812629	10q22	<i>SYNPO2L</i>	Миссенс-мутация	[20]
rs34163229	10q22.2	<i>SYNPO2L</i>	Миссенс-мутация	[20]
rs60632610	10q22	<i>SYNPO2L</i>	Миссенс-мутация	[20]
rs12415501	10q24.33	<i>NEURL1</i>	Инtron	[2, 19]
rs6584555	10q24.33	<i>NEURL1</i>	Инtron	[2, 19]
rs6480708	10q22.2	<i>VCL</i>		[13]
		<i>SYNPO2L</i>	Инtron	[19]
rs7919685	10q21.3	<i>REEP3</i>	Инtron	[19, 26]
rs11001667	10q22.3	<i>LRMDA</i>	Инtron	[20, 21]
rs1044258	10q24.32	<i>ARMH3</i>	3'-нетранслируемая область	[19, 26]

вити́ем ФП (табл. 1). Большая часть из них связа́на с местом нахождения генов *SYNPO2L* и *MYOZ1*, белковые продукты которых, вероятно, вовлечены в патогенез ФП. SNP rs10824026, ассоциированный с риском развития ФП, расположен в генетическом локусе 10q22.2, выше генов *SYNPO2L* и *MYOZ1* [15].

Исследование экспрессии генов в левом предсердии человека (ткани, являющейся главной мишенью ФП) показало, что SNP rs10824026 является значимым цис-eQTL как для гена *SYNPO2L*, так и для гена *MYOZ1*. Более значимым цис-eQTL rs10824026 оказался для гена *MYOZ1*, ген *SYNPO2L* — на втором месте. При этом связь оказалась направлена противоположным образом: rs10824026 связан со сниженной экспрессией гена *MYOZ1*, но с повышенной экспрессией гена *SYNPO2L* [15].

Ген *SYNPO2L* кодирует синаптоподин 2-подобный белок, первоначально описанный в кардиомиоцитах, полученных из плюрипотентных стволовых клеток. Синаптоподин 2-подобный белок, так же как миозенин-1, взаимодействует с α -актинином [15].

Таким образом, измененная экспрессия обоих этих генов, или одного из них, может способствовать развитию ФП. Это согласуется с предыдущими исследованиями, в которых показано, что риск ФП, связанный с локусом хромосомы 10q22, определяется геном *MYOZ1* [16]. Хотя как именно изменение количества этого белка в ткани предсердия приводит к развитию ФП, не совсем понятно.

Гены *MYOZ1* и *SYNPO2L* активно экспрессируются в тканях сердца. Белок миозенин-1, кодируемый геном *MYOZ1*, по-видимому, участвует в пути передачи сигналов кальциневрина и взаимодействует с белками Z-диска саркомера, включая α -актинин и γ -филамин, обеспечивая стабильность структур саркомеров мышечных клеток [17].

Известно, что у мышей гиперэкспрессия фетальной изоформы *SYNPO2L* индуцирует гипертрофические изменения сердца, интерстициальный фиброз, и это сопровождается нарушением атриовентрикулярной проводимости и диастолической дисфункцией [18]. Кроме того, rs10824026 расположен рядом с локусом длинной некодирующей РНК AC073389.2, антисмысловой по отношению к транскриптам генов *SYNPO2L* и *AGAP5* [19] и, возможно, участвующей в их регуляции, что также может опосредовать риск развития ФП.

Показано, что в тесном сцеплении с rs10824026 находятся ассоциированные с ФП SNP, расположенные в последовательности гена *SYNPO2L*: rs3812629, rs34163229, rs60632610 и rs3740293 [20, 21]. Полиморфизм rs3812629 гена *SYNPO2L* был среди наиболее значимо ассоциированных генных вариантов, выявленных в работе, проведенной в рамках Фремингемского исследования сердца (Framingham Heart Study), США [21]. Необходимо более детально расшифровать механизм связи гена *SYNPO2L* и ФП.

Картирование локусов количественных признаков eQTL, выполненное в образцах ткани предсердий человека, позволило установить наличие ассоциации между rs3740293 и экспрессией гена *MYOZ1* [21], что служит косвенным свидетельством роли этого белка патогенезе ФП.

В целом можно предположить, что идентифицированный риск развития ФП у носителей минорных вариантов SNP, расположенных в структурной последовательности или регуляторных участках генов *SYNPO2L* и *MYOZ1*, связан с изменением свойств саркомеров и нарушением молекулярной механики мышечного сокращения.

Ассоциированный с риском развития ФП SNP rs6480708, также расположенный на хромосоме 10

в локусе 10q22.2, находится в интроне гена *VCL*, кодирующего белок винкулин. Этот белок цитоскелета участвует в стабилизации щелевых контактов и является одним из белков, участвующих во взаимодействии F-актина с мембраной. Показано, что мутации в гене *VCL* ассоциированы с наследственной идиопатической дилатационной кардиомиопатией [22]. Кроме того, винкулин функционально взаимодействует с белком SCN5A (sodium voltage-gated channel, alpha subunit 5). Итогом взаимодействия винкулина, находящегося под регуляторным контролем последовательности, содержащей rs6480708, с натриевым каналом может оказаться возникновение фатальной аритмии, лежащей в основе синдрома внезапной необъяснимой ночной смерти [22]. SNP rs6480708, так же как и rs10824026, расположен рядом с длинной некодирующей РНК AC073389.2, антисмысловой по отношению к транскриптам генов *SYNPO2L* и *AGAP5*.

Ассоциированные с риском развития ФП SNP rs12415501 и rs6584555 в хромосомном локусе 10q24.33 расположены в интроне гена *NEURL1*, кодирующего убиквитинлигазу E3, взаимодействующую с рядом транскрипционных факторов, включая PITX2 (paired-like homeodomain transcription factor 2) [23]. Предполагается, что мутация в гене *NEURL1* может увеличивать предрасположенность к ФП за счет убиквитин-опосредованного изменения активности PITX2 [23]. PITX2 расположен на длинном плече 4-й хромосомы (4q25), экспрессируется в скелетных мышцах, глазах, левом предсердии, плаценте, толстой и тонкой кишке. В других тканях, включая правое предсердие, экспрессия PITX2 практически не обнаружена. PITX2 является критическим медиатором эмбрионального развития сердца и считается геном предрасположенности к предсердным аритмиям [24]. Дефицит PITX2 приводит к электрическому и структурному ремоделированию и нарушению восстановления сердца в моделях на мышах [25]. Кроме того, показано повышение экспрессии PITX2 в миоцитах предсердий у пациентов с хронической ФП [26].

Ассоциированный с риском развития ФП SNP rs7919685 в локусе 10q21.3 расположен в интроне гена *REEP3*, кодирующего белок эндоплазматического ретикулаума receptor accessory protein 3, один из детерминантов морфологии эндоплазматического ретикулаума в метафазных клетках [27, 28].

Ассоциированный с риском развития ФП SNP rs11001667 в генетическом локусе 10q22.3 расположен в интроне гена *LRMDA*, кодирующего богатый лейцином белок, ассоциированный с дифференциров-

кой меланоцитов [29]. Известно, что мутации в этом гене связаны с аутосомно рецессивно наследуемым альбинизмом [29].

Ассоциированный с риском развития ФП SNP rs1044258 в локусе 10q24.32 расположен в 3'-нетранслируемой области гена *ARMH3*, экспрессирующегося во многих тканях и на высоком уровне экспрессирующегося в тканях сердца [30].

Функциональная связь SNP rs7919685, rs11001667 и rs1044258 с работой сердца пока не определена. Возможно, данные генные варианты связаны не только с генами *REEP3*, *LRMDA* и *ARMH3*, соответственно, но участвуют в других, пока неизвестных молекулярных взаимодействиях.

Заключение

Изучение генетических основ заболеваний сердечно-сосудистой системы и, в частности этиологии и патогенеза ФП, в настоящее время активно развивается, во многом благодаря технологическим достижениям последних десятилетий. К настоящему времени с помощью GWAS уже выявлено >140 SNP, связанных с ФП. Среди SNP, для которых показана связь с ФП, как минимум 11 расположено на 10-й хромосоме человека. Большая часть из них связана с областью, в которой находятся гены *SYNPO2L* и *MYOZ1*, кодирующие сигнальные белки, локализующиеся на Z-диске и участвующие в функционировании саркомеров. Изменение работы этих белков, влекущее за собой изменение свойств саркомеров и нарушение молекулярной механики мышечного сокращения, может быть одним из путей влияния на развитие ФП.

В целом результаты исследований, посвященных выявленным SNP хромосомы 10 как генетическим предикторам развития ФП, обнадеживают. Но по-прежнему для кардиологов и генетиков остается важной задача реплицировать известные SNP на различные популяции и этносы, что позволит дополнить наши знания о механизмах развития ФП и способствовать созданию новых возможностей для лечения и профилактики этого заболевания. Необходимо также продолжить исследование взаимодействия генов или их регуляторных последовательностей между собой и с факторами окружающей среды, а также оценить роль такого взаимодействия в возникновении ФП, прогнозировании её течения и эффективности проводимой терапии.

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

Литература/References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(1):50. doi:10.1016/j.rec.2016.11.033.
- Campuzano O, Perez-Serra A, Iglesias A, Brugada R. Genetic basis of atrial fibrillation. *Genes Dis*. 2016;3(4):257-62. doi:10.1016/j.gendis.2016.09.003.
- Pan KL, Hsiao YW, Lin YJ, et al. Shorter Leukocyte Telomere Length Is Associated With Atrial Remodeling and Predicts Recurrence in Younger Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation After Radiofrequency Ablation. *Circ J*. 2019;83(7):1449-55. doi:10.1253/circj. CJ-18-0880.
- Su C, Liu Z, Gao Y, et al. Study on the relationship between telomere length changes and recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(7):1117-24. doi:10.1111/jce.13958.
- Stamos TD, Darbar D. The "Double" Paradox of Atrial Fibrillation in Black Individuals. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):377-9. doi:10.1001/jamacardio.2016.1259.
- Kaufman ES. Recurrent atrial fibrillation after ablation: Can telomere length identify patients who are young at heart? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(7):1125-6. doi:10.1111/jce.13960.
- Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation*. 2013;128(23):2470-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002449.
- Marcus GM, Olgin JE, Whooley M, et al. Racial differences in atrial fibrillation prevalence and left atrial size. *Am J Med*. 2010;123(4):375.e1-7. doi:10.1016/j.amjmed.2009.05.019.
- Ragab AAY, Sitorus GDS, Brundel B, de Groot NMS. The Genetic Puzzle of Familial Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:14. doi:10.3389/fcvm.2020.00014.
- Roselli C, Rienstra M, Ellinor PT. Genetics of Atrial Fibrillation in 2020: GWAS, Genome Sequencing, Polygenic Risk, and Beyond. *Circ Res*. 2020;127(1):21-33. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316575.
- Hucker WJ, Saini H, Lubitz SA, Ellinor PT. Atrial Fibrillation Genetics: Is There a Practical Clinical Value Now or in the Future? *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1300-5. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.032.
- Hsu J, Gore-Panther S, Tchou G, et al. Genetic Control of Left Atrial Gene Expression Yields Insights into the Genetic Susceptibility for Atrial Fibrillation. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(3):e002107. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002107.
- van Ouwkerk AF, Bosada FM, van Duijvenbode K, et al. Identification of atrial fibrillation associated genes and functional non-coding variants. *Nat Commun*. 2019;10(1):4755. doi:10.1038/s41467-019-12721-5.
- Finn EH, Pegoraro G, Brandao HB, et al. Extensive Heterogeneity and Intrinsic Variation in Spatial Genome Organization. *Cell*. 2019;176(6):1502-15.e10. doi:10.1016/j.cell.2019.01.020.
- Roberts JD, Hu D, Heckbert SR, et al. Genetic Investigation Into the Differential Risk of Atrial Fibrillation Among Black and White Individuals. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):442-50. doi:10.1001/jamacardio.2016.1185.
- Lin H, Dolmatova EV, Morley MP, et al. Gene expression and genetic variation in human atria. *Heart Rhythm*. 2014;11(2):266-71. doi:10.1016/j.hrthm.2013.10.051.
- Sigurdsson MI, Saddic L, Heydarpour M, et al. Post-operative atrial fibrillation examined using whole-genome RNA sequencing in human left atrial tissue. *BMC Med Genomics*. 2017;10(1):25. doi:10.1186/s12920-017-0270-5.
- van Eldik W, den Adel B, Monshouwer-Kloots J, et al. Z-disc protein CHAPb induces cardiomyopathy and contractile dysfunction in the postnatal heart. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189139. doi:10.1371/journal.pone.0189139.
- GWAS Catalog. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>.
- Nielsen JB, Fritsche LG, Zhou W, et al. Genome-wide Study of Atrial Fibrillation Identifies Seven Risk Loci and Highlights Biological Pathways and Regulatory Elements Involved in Cardiac Development. *Am J Hum Genet*. 2018;102(1):103-15. doi:10.1016/j.ajhg.2017.12.003.
- Lubitz SA, Brody JA, Bihlmeyer NA, et al. Whole Exome Sequencing in Atrial Fibrillation. *PLoS Genet*. 2016;12(9):e1006284. doi:10.1371/journal.pgen.1006284.
- Zemljic-Harpf AE, Godoy JC, Platoshyn O, et al. Vinculin directly binds zonula occludens-1 and is essential for stabilizing connexin-43-containing gap junctions in cardiac myocytes. *J Cell Sci*. 2014;127(Pt 5):1104-16. doi:10.1242/jcs.143743.
- Feghaly J, Zakka P, London B, et al. Genetics of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(20):e009884. doi:10.1161/JAHA.118.009884.
- Wang J, Klysis E, Sood S, et al. Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(21):9753-8. doi:10.1073/pnas.0912585107.
- Syeda F, Kirchhof P, Fabritz L. PITX2-dependent gene regulation in atrial fibrillation and rhythm control. *J Physiol*. 2017;595(12):4019-26. doi:10.1113/JP273123.
- Pérez-Hernández M, Matamoros M, Barana A, et al. Pitx2c increases in atrial myocytes from chronic atrial fibrillation patients enhancing IKs and decreasing ICaL. *Cardiovasc Res*. 2016;109(3):431-41. doi:10.1093/cvr/cvv280.
- Kumar D, Golchoubian B, Belevich I, et al. REEP3 and REEP4 determine the tubular morphology of the endoplasmic reticulum during mitosis. *Mol Biol Cell*. 2019;30(12):1377-89. doi:10.1091/mbc.E18-11-0698.
- Roselli C, Chaffin MD, Weng LC, et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2018;50(9):1225-33. doi:10.1038/s41588-018-0133-9.
- Gronskov K, Dooley CM, Ostergaard E, et al. Mutations in c10orf11, a melanocyte-differentiation gene, cause autosomal-recessive albinism. *Am J Hum Genet*. 2013;92(3):415-21. doi:10.1016/j.ajhg.2013.01.006.
- Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13(2):397-406. doi:10.1074/mcp.M113.035600.



Безопасность и взаимодействие прямых пероральных антикоагулянтов с антиаритмическими препаратами

Татарский Б. А., Казёнова Н. В.

Использование прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) (пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К) минимизировало риски, связанные с антагонистом витамина К (варфарином). В настоящее время ПОАК имеют приоритет по сравнению с варфарином для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и рядом других состояний, требующих антикоагулянтной терапии. ПОАК, наряду с антиаритмической терапией, являются принятой стратегией лечения ФП. В то же время до конца не выяснено влияние межлекарственных взаимодействий (МЛВ) между ПОАК и антиаритмическими препаратами (ААП), имеющими общие точки метаболического приложения. Чтобы обеспечить эффективную и безопасную антикоагулянтную и антиаритмическую терапию у пациентов с ФП, важно понять механизмы и степень выраженности МЛВ ПОАК и ААП различных классов. В данном обзоре обсуждаются вопросы МЛВ ПОАК и ААП, используемых для лечения ФП.

Ключевые слова: межлекарственные взаимодействия, прямые пероральные антикоагулянты, антиаритмические препараты, фибрилляция предсердий, цитохром P450, гликопротеин P.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, СанктПетербург, Россия.

Татарский Б. А.* — д.м.н., профессор, г.н.с., научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, ORCID: 0000-0001-7303-9756, Казёнова Н. В. — к.м.н., н.с., научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, ORCID: 0000-0003-4360-7518.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
btat@mail.ru

ААП — антиаритмические препараты, БРРМЖ — белок резистентности к раку молочной железы, МЛВ — межлекарственные взаимодействия, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, AUC — площадь под фармакокинетической кривой, C_{max} — максимальная концентрация в сыворотке, CYP — цитохром P450, P-gp — гликопротеин P.

Рукопись получена 24.04.2021

Рецензия получена 08.06.2021

Принята к публикации 14.06.2021



Для цитирования: Татарский Б. А., Казёнова Н. В. Безопасность и взаимодействие прямых пероральных антикоагулянтов с антиаритмическими препаратами. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4482. doi:10.15829/1560-4071-2021-4482

Safety and interaction of direct oral anticoagulants with antiarrhythmic drugs

Tatarsky B. A., Kazyonova N. V.

The use of direct oral anticoagulants minimized the risks associated with vitamin K antagonist (warfarin) therapy. Currently, direct oral anticoagulants have priority over warfarin for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation and a number of other conditions requiring anticoagulant therapy. Direct oral anticoagulants along with antiarrhythmic therapy are the accepted strategy for atrial fibrillation treatment. At the same time, the effect of drug-drug interactions (DDI) between direct oral anticoagulants and antiarrhythmic drugs, which have common points of metabolic application, has not been fully elucidated. In order to provide effective and safe anticoagulant and antiarrhythmic therapy in patients with AF, it is important to understand the mechanisms and severity of DDI of direct oral anticoagulants and antiarrhythmic agents. This review discusses the issues of DDI of direct oral anticoagulants and antiarrhythmic drugs used to treat atrial fibrillation.

Keywords: drug-drug interactions, direct oral anticoagulants, antiarrhythmic drugs, atrial fibrillation, cytochrome P450, glycoprotein P.

Relationships and Activities: none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Tatarsky B. A.* ORCID: 0000-0001-7303-9756, Kazyonova N. V. ORCID: 0000-0003-4360-7518.

*Corresponding author:
btat@mail.ru

Received: 24.04.2021 **Revision Received:** 08.06.2021 **Accepted:** 14.06.2021

For citation: Tatarsky B. A., Kazyonova N. V. Safety and interaction of direct oral anticoagulants with antiarrhythmic drugs. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4482. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4482

Как в рандомизированных контролируемых исследованиях, так и в условиях реальной клинической практики показано, что прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) обладают сравнимой или лучшей эффективностью и безопасностью по сравнению с варфарином. Несмотря на имеющиеся преимущества ПОАК (быстрый и предсказуемый антикоагулянтный эффект, незначительную потребность в плановом мониторинге лабораторных показателей и меньшую выраженность лекарственно-пищевых

и межлекарственного взаимодействия (МЛВ)) [1-3], прием этих антикоагулянтов может вызывать выраженные и клинически значимые невыраженные кровотечения даже при правильном применении [4]. У лиц, получающих лечение ПОАК в неправильной дозировке (повышенной или пониженной), увеличиваются риски тромботических и геморрагических осложнений, что может отрицательно сказаться на эффективности и безопасности этих препаратов [5]. Следует учитывать, что МЛВ могут давать такой же

риск, поскольку вероятность кровотечений и тромбоэмболических осложнений зависит от изменений плазменной концентрации ПОАК, связанных с приемом, в частности, антиаритмических препаратов (ААП). Таким образом, МЛВ изменяют действие ПОАК путем увеличения или уменьшения биодоступности и/или элиминации, влияя на эффективность и безопасность терапии ПОАК [6].

Ферментные системы, переносчики и МЛВ

Разнообразные фармакокинетические механизмы играют главную роль в понимании и профилактике МЛВ между ПОАК и ААП. Наиболее частые МЛВ с участием ПОАК опосредованы ферментами цитохрома P450 (CYP) и/или белком-переносчиком гликопротеином P (P-gr). Кроме того, в некоторые МЛВ вовлечены другие транспортные механизмы, в т.ч. переносчик входящего потока, регулирующий клеточный захват, полипептид транспортера органических анионов, органический транспортер катионов (из клетки и в клетку) и транспортер в направлении из клетки белка резистентности к раку молочной железы (БРРМЖ) [7, 8].

С позиций МЛВ медикаментозные препараты могут быть либо индукторами, либо ингибиторами одного или более из этих ферментов/транспортных белков. При возникновении ингибирования возникает прямая конкуренция между препаратами, что приводит к увеличению концентрации в сыворотке крови одного или обоих препаратов. Напротив, индукция приводит к снижению концентрации в сыворотке, что, возможно, снижает эффективность препарата [9].

Система цитохрома P450

При определении взаимодействий между ПОАК и ААП наиболее релевантной системой метаболических ферментов является суперсемейство цитохрома P450, которое в значительной степени экспрессируется в тканях печени и отвечает за большую часть метаболизма.

Как уже отмечалось, используемые антикоагулянты и ААП могут быть субстратом, индуктором или ингибитором одной или нескольких изоформ CYP. Кроме того, эти препараты могут индуцировать или ингибировать ферменты CYP, не участвующие в его собственном метаболизме [10].

Большинство ААП метаболизируется ферментами CYP (особенно CYP3A4 и CYP2D6); известно, что взаимодействия между ААП и ПОАК связаны с системой ферментов CYP. Клиническое применение ААП может еще более осложняться, когда метаболизм препарата зависит от генетики и когда образуются активные метаболиты [11]. Многие факторы способствуют изменчивости ответа на прием препарата, в т.ч. функция почек и печени, механизмы основного заболе-

вания, лекарственные взаимодействия и фармакогеномика. Например, эффлюксные переносчики белка множественной лекарственной резистентности 1 и БРРМЖ участвуют в активной секреции ривароксабана в почках. Они, вероятно, играют взаимно усиливающую роль в изменении накопления и выведения ривароксабана у человека, что может повлиять на взаимодействие между ПОАК и ААП [12].

Поскольку используемые ААП имеют узкий терапевтический диапазон (разница между концентрациями в плазме, требующимися для достижения желаемого терапевтического эффекта, и концентрациями, связанными с токсичностью), они особенно подвержены МЛВ. Существенно, что МЛВ возникают по двум различным механизмам: фармакокинетические взаимодействия, включающие всасывание, распределение, биотрансформацию или выведение другого препарата, либо фармакодинамические взаимодействия, когда препарат усиливает или ослабляет фармакологическое действие другого препарата. Установлено, что взаимодействия между ААП и ПОАК связаны с системой ферментов CYP [7].

Примером такого сложного фармакокинетического метаболического профиля является ривароксабан: после его приема одна треть препарата выводится в неизменном виде через почки, а остальная часть — в виде неактивных метаболитов после переработки в печени. Метаболизм препарата в печени происходит главным образом через систему CYP и включает как изофермент 3A4, так и изофермент 2J2. Из-за вовлечения CYP3A4 концентрация ривароксабана в плазме может повыситься или понизиться в присутствии выраженных ингибиторов или индукторов CYP3A4, соответственно. Аписабан также является субстратом CYP3A4 и P-gr, что делает его подверженным множеству МЛВ, особенно с препаратами, воздействующими на оба пути [12].

Клиническое применение ААП может еще более осложняться, когда метаболизм препарата зависит от генетики и образования активных метаболитов. Многие факторы способствуют изменчивости ответа на прием препарата, в т.ч. функция почек и печени, особенности основного заболевания, МЛВ и фармакогеномика [13]. Например, эффлюксные переносчики белка множественной лекарственной резистентности 1 и БРРМЖ участвуют в активной секреции ривароксабана в почках. Возможно, они играют взаимно усиливающую роль в изменении накопления и выведения ривароксабана, что может повлиять на взаимодействие между ПОАК и ААП.

Транспортная система P-gr (гликопротеины проницаемости или белок множественной лекарственной резистентности)

Движение препаратов через клеточные мембраны все чаще рассматривается как процесс, зависимый от

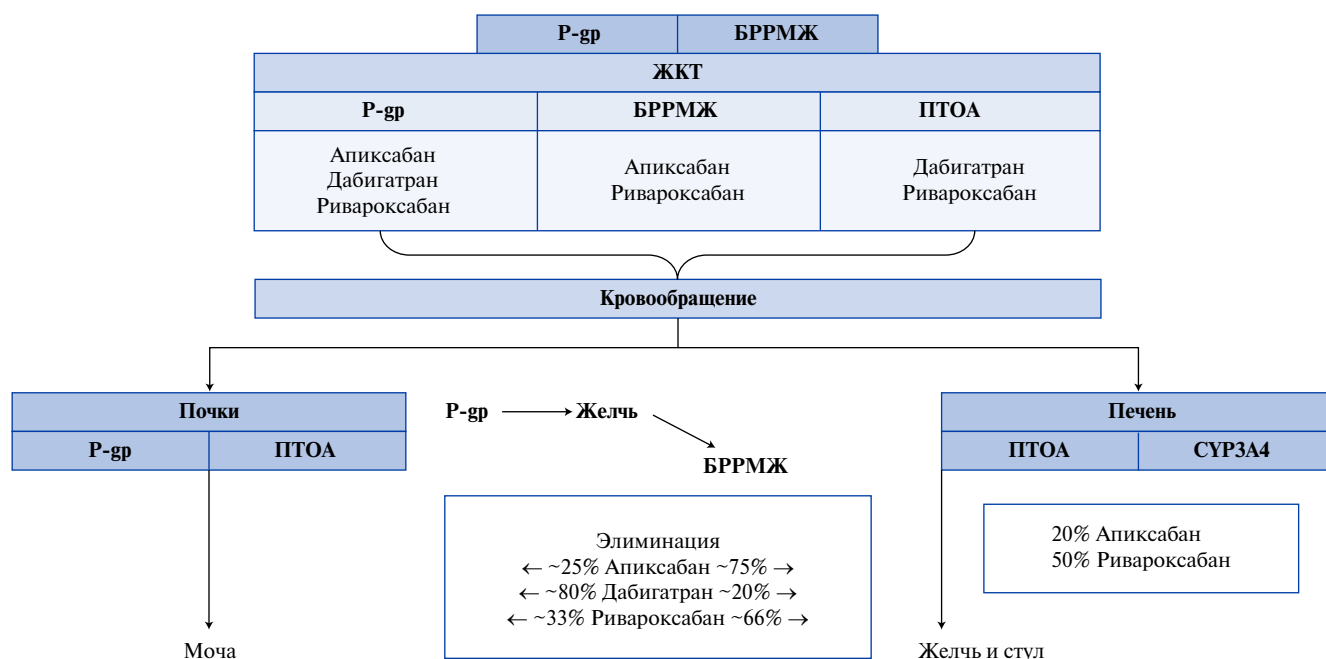


Рис. 1. Транспортные белки и метаболические/элиминационные пути ПОАК [17].

Сокращения: БРРМЖ — белок резистентности к раку молочной железы, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ПТОА — полипептид транспортера органических анионов, СУР — цитохром Р450, Р-gp — гликопротеин проницаемости.

нормальной экспрессии и функции специфических транспортных молекул. Структура и функция Р-gp напоминает таковую у ионных каналов, а многие ингибиторы Р-gp (например, верапамил, хинидин) одновременно являются блокаторами ионных каналов [14]. Всасывание ПОАК зависит от системы Р-gp кишечника, а ПОАК (неактивная форма дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) являются субстратами Р-gp. При этом блокада Р-gp повышает концентрацию субстрата в сыворотке крови [15]. Функция Р-gp, а также его клиническое и физиологическое значение все еще находятся на этапе исследования и, вероятно, в ближайшем будущем позволят нам лучше оценивать и предсказывать его роль при МЛВ.

Для многих ААП, применяемых для контроля ритма и частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий (ФП), установлено, что они являются ингибиторами Р-gp (амиодарон, верапамил, дронадарон, дилтиазем) и/или ингибиторами СУР3А4 (амиодарон, дилтиазем). В одном из проведенных исследований было показано, что примерно у половины всех пациентов с ФП, получающих пероральную антикоагулянтную терапию, использовались ААП, воздействующие на Р-gp [16]. Поскольку ПОАК и ААП являются субстратами или ингибиторами активности Р-gp, это может привести к развитию клинически значимых МЛВ при одновременном приеме этих препаратов. Например, дабигатран (субстрат системы транспорта Р-gp) может создать по-

вышенный риск кровотечений при одновременном приеме с ААП, являющимся ингибитором Р-gp. Как уже отмечалось, механизм МЛВ с ривароксабаном является особым, в дополнение к участию СУР, выведение препарата также зависит от Р-gp, что приводит к колебанию уровня антикоагулянтного эффекта, который может быть как повышенным, так сниженным, в зависимости от препарата, с которым он взаимодействует [17].

Транспортные белки и метаболические/элиминационные пути ПОАК суммированы на рисунке 1 [17].

На рисунке представлены различные транспортные белки и метаболические/элиминационные пути, которые играют важнейшую роль в лекарственных взаимодействиях с участием ПОАК. Р-gp, БРРМЖ и полипептид транспортера органических анионов представляют собой белки транспорта притока/оттока, экспрессируемые в кишечном тракте, почечных канальцах и печеночном билиарном дереве, которые могут минимизировать поглощение ПОАК и увеличить элиминацию ПОАК. После всасывания ПОАК попадают в центральное кровообращение и подвергаются различным степеням метаболизма через систему печеночного цитохрома Р450 3А4 и выводятся с различной скоростью с мочой и стулом [18].

Количественная оценка

Оценка влияния МЛВ блокаторов факторов Па, Ха и ААП необходима для выбора оптимальной (безопасной) тактики лечения пациентов с ФП, что для

Таблица 1

Фармакокинетика ААП

Класс ААП	ААП	CYP субстрат	P-гр субстрат	Ферменты/транспортеры ингибиторов
Класс IA	Прокаинамид	нет	нет	Не известно
Класс IC	Флекаинид	2D6	нет	2D6
	Пропафенон	1A2, 2D6, 3A4	нет	2D6
Класс II	Пропранолол	2D6, 1A2, 2C19	да	P-гр, слабо 2D6
	Бисопролол	3A4 (второстепенный: 2D6)	возможно	Не известно
	Метопролол	2D6	нет	Не известно
Класс III	Амiodарон	3A4, 2C8	нет	1A2, 2D6, 2C9, 3A4, P-гр
	Соталол	нет	нет	Не известно
Класс IV	Верапамил	3A4, 3A5, 2C8 (второстепенный: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1)	да	3A4, P-гр
	Дилтиазем	3A4, 2C8, 2C9, 2C19	да	3A4, возможно 2D6, P-гр

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, CYP — цитохром 450 и изоформы, P-гр — P-гликопротеин.

клиницистов представляется достаточно сложным. Это обусловлено наличием ограниченного количества данных и неясностью понятия того, что понимать под термином клинически значимое МЛВ. При этом остается неопределенным выбор подхода для уменьшения связанного с ним риска (снижение дозы одного или обоих взаимодействующих препаратов либо полного отказа от их приема). Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) США рекомендует использовать два фармакокинетических параметра для оценки МЛВ: максимальная концентрация в сыворотке ($C_{\max}$) и площадь под кривой (AUC) [19]. В большинстве случаев более приемлемой является AUC, отражающая воздействие на весь организм. Относительное нарастание AUC вследствие совместного применения препаратов может помочь в определении степени выраженности данного МЛВ. Нарастание в $\geq 1,25$ и $< 2,0$ раза считается незначительным, в $\geq 2,0$ и $< 5,0$ раз — умеренно выраженным, а в $\geq 5,0$ раз — резко выраженным. Необходимо учитывать, что повышение AUC является только одним из аспектов оценки МЛВ, поскольку обязательно необходимо принимать во внимание последствия взаимодействий. Для ПОАК наиболее выраженной опасностью является возможное нарастание риска фатальных кровотечений. Представляется, что представленные интервалы AUC следует использовать как рекомендации, а не как абсолютное показание для принятия однозначных решений о том, следует или нет сочетать прием двух препаратов.

ПОАК и ААП

ААП представляют собой фармакокинетически гетерогенную группу лекарственных средств, не поддающихся обобщению. Большинство этих препаратов являются субстратами CYP, а многие являются ингибиторами CYP. В таблице 1 представлены данные фармакокинетики основных ААП [20].

ААП I класса

Прокаинамид подвергается преимущественно почечному клиренсу как исходного лекарственного средства, так и его активного метаболита (N-ацетилпрокаинамида). Он не является субстратом, индуктором или ингибитором каких-либо изоформ CYP или P-гр. Флекаинид метаболизируется в печени с помощью CYP2D6 (который он ингибирует) до ряда метаболитов, ни один из которых не обладает значительной антиаритмической активностью. Оставшееся неизменное лекарственное средство, составляющее приблизительно одну треть от введенной дозы, очищается почками вместе с метаболитами флекаинида. Пропафенон почти полностью метаболизируется CYPs 1A2, 2D6 и 3A4 и ингибирует CYP2D6. Пропафенон имеет два активных метаболита, что обеспечивает значительный потенциал для взаимодействия лекарств. Пропафенон не является субстратом P-гр, но ингибирует его активность [21].

ААП II класса

Пропранолол, являясь неселективным бета-блокатором, подвергается интенсивному метаболизму в печени с участием CYPs 2D6, 1A2 и 2C19. Существует минимальный почечный клиренс исходного препарата, но метаболиты очищаются почками. Один из метаболитов является слабым ингибитором CYP2D6, хотя клиническое значение сомнительно. Пропранолол является одновременно субстратом и ингибитором P-гр. Бисопролол является кардиоселективным бета-адреноблокатором и подвергается умеренной степени метаболизма преимущественно с участием CYP3A4. Было установлено, что CYP2D6 играет незначительную метаболическую роль. Остальная часть препарата, составляющая приблизительно половину введенной дозы, выводится с мочой в неизменном виде. Клинические данные предполагают, что бисопролол может быть субстратом P-гр, но это не было окончательно доказано. Совместное применение с пропафеноном приводит к повышению уровня би-

сопролола, вероятно, из-за ингибирования CYP2D6. Метопролол, также кардиоселективный бета-блокатор, является субстратом CYP2D6, при этом 80% лекарственного средства подвергается метаболизму по этому пути. Только 5% препарата очищается почками без изменений. По-видимому, он не ингибирует какую-либо изоформу CYP, а также не является субстратом или ингибитором P-гр [21].

ААП III класса

Амиодарон метаболизируется до активного метаболита дезэтиламиодарона с помощью CYP 3A4 и 2C8, в то же время ингибируя CYP 1A2, 2D6, 2C9 и 3A4. Кроме того, препарат является мощным ингибитором P-гр. Амиодарон может быть вовлечен во многие МЛВ, имеющие клиническое значение. Ограниченные исследования лекарственного взаимодействия показали, что использование амиодарона было связано с повышенным уровнем дабигатрана и ривароксабана, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следовательно, следует избегать одновременного использования в отдельных группах населения. Также могут быть повышены уровни эдоксабана и бетриксабана с неопределенным клиническим эффектом для пациентов, принимающих бетриксабан [20]. Соталол не метаболизируется и вместо этого элиминируется нормальными почками без изменений [21].

ААП IV класса

Верапамил проявляет свои антиаритмические эффекты посредством кардиоселективного ингибирования кальциевых каналов L-типа, хотя он имеет некоторое сродство к множеству других кальциевых каналов. Препарат подвергается обширному метаболизму в печени, преимущественно с участием CYP 3A4, 3A5 и 2C8, с незначительным метаболизмом через CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. Верапамил, являясь одновременно субстратом и ингибитором P-гр, также признается сильным ингибитором CYP3A4. Дилтиазем блокирует кальциевые каналы L-типа и является субстратом CYP 3A4, 2C8, 2C9 и 2C19, являясь ингибитором CYP3A4, может оказывать ингибирующее действие на CYP2D6. Дилтиазем — одновременно субстрат и ингибитор P-гр. Верапамил и дилтиазем имеют множество документированных лекарственных взаимодействий [21].

Следует отметить, что наиболее значимые различия отмечаются при подходах с назначением амиодарона и блокаторов кальциевого канала верапамила и дилтиазема. В опубликованных ранее рекомендациях Европейской ассоциации сердечного ритма [22, 23] плазменная концентрация представлена в виде показателя AUC — площадь под кривой концентрация-время, а МЛВ отображены в виде таблицы, где указаны степени увеличения плазменной концентрации ААП в зависимости от индукции или ингибирования Pгр и ингибирования или индукции

ферментов цитохрома CYP. Так, приведены данные, отражающие взаимодействие дабигатрана с амиодароном, верапамилом и дронедавроном, они составили +12-60%, +12-180% и +70-100%, соответственно. При этом для апиксабана отмечено отсутствие фармакокинетических исследований, а для ривароксабана — “незначительный эффект”. Вместе с тем, тут же представлено предупреждение о необходимости осторожного использования при клиренсе креатинина <50 мл/мин. Обращает на себя внимание (на что обратили внимание ряд экспертов) тот факт, что ячейки, отражающие взаимодействие ривароксабана с верапамилом и дилтиаземом, заштрихованы, а в тексте рекомендаций поясняется, что штриховкой в таблице обозначено отсутствие детальной информации о взаимодействии препаратов, следовательно, представляется разумным воздерживаться от их совместного применения.

Имеется ограниченное количество исследований по МЛВ амиодарона и ПОАК. В одном из исследований однократная доза амиодарона (600 мг) повышала AUC дабигатрана на 58%, а C_{МАХ} на 50%. Хотя механизм взаимодействия недостаточно ясен, повышение концентрации дабигатрана нивелировалось повышением на 68% почечного клиренса дабигатрана [24].

В исследовании RELY (Randomized Evaluation of LongTerm Anticoagulation Therapy) примерно 21% пациентов получали дабигатран в сочетании с амиодароном, при этом AUC оказалась всего на 12% больше, чем у пациентов, которые получали только дабигатран [25].

Сведения о влиянии амиодарона на AUC апиксабана и ривароксабана в настоящее время отсутствуют. В одной из работ [26] на основании исследований *in vitro* и математического моделирования сделан вывод о приросте в среднем AUC на 37% при совместном использовании ривароксабана и амиодарона, но многие положения в представленном исследовании требовали дополнительных уточнений. Представляют интерес результаты большого систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований пациентов с ФП, в которых сравнивали применение ПОАК с амиодароном. При анализе четырех исследований (71683 пациента, из которых 5% (n=3212) одновременно принимали ПОАК и амиодарон) не обнаружено статистически значимых различий ни для одного из клинических исходов. Авторы заключают, что совместное использование ПОАК и амиодарона, двойного ингибитора P-гр/CYP3A4, по-видимому, не влияет на эффективность или безопасность у пациентов с ФП [27].

Верапамил и дилтиазем являются незначительно или умеренно выраженными ингибиторами CYP3A4 и субстратами CYP3A4 и Pгр. Взаимодействие между верапамилом и дабигатраном зависит от лекарственной формы, а также от временного режима введения

[24]. Когда верапамил с немедленным высвобождением вводился за 1 час до дабигатрана, средние значения C_{MAX} и AUC дабигатрана увеличились на 180% и 150%, соответственно. В отличие от этого, когда применялась форма верапамила с замедленным высвобождением, средние значения C_{MAX} и AUC увеличились на 90% и 70%, соответственно. Применение верапамила в различных дозах привело к увеличению AUC и C_{MAX} на 50% и 60%, соответственно. При этом, в случае приема верапамила через 2 часа после дабигатрана, наблюдались только незначительные изменения AUC (20%) и C_{MAX} (10%) [28]. Эти клинически значимые фармакокинетические взаимодействия не наблюдались между дилтиаземом и дабигатраном [28].

В исследовании, в котором оценивалось действие дилтиазема, принимаемого совместно с аписабаном, было отмечено увеличение AUC на 40% и C_{MAX} на 31% [29]. Предполагаемым первичным механизмом данного взаимодействия является ингибирование CYP3A4 опосредованного метаболизма аписабана под действием дилтиазема. Отсутствуют фармакокинетические данные в отношении оценки действия аписабана в сочетании с верапамилем. Не было проведено никаких фармакокинетических исследований по прямой оценке ривароксабана в комбинации с дилтиаземом у человека. Данные, полученные на животных, свидетельствуют, что комбинация ривароксабана и дилтиазема приводит к увеличению C_{MAX} ривароксабана в 1,4 раза [30].

Как уже отмечалось, фармакокинетические исследования предполагают повышенное воздействие ривароксабана и аписабана при использовании комбинированных ингибиторов P-гр и умеренных CYP3A4, но клиническая значимость этого до последнего времени была неизвестна. В 2020г было представлено ретроспективное когортное исследование, включавшее пациентов, получавших ривароксабан или аписабан в течение 4 лет с умеренным ингибитором (амиодарон, дронедазон, дилтиазем, верапамил) в течение не менее 3 мес. в группе МЛВ. Метод псевдорандомизации использовался для выявления аналогичных контрольных пациентов без наличия МЛВ. Первичным результатом было время до развития любого эпизода кровотечения по определению Международного общества тромбозов и гемостаза. После сопоставления предрасположенности в каждую группу было включено 213 пациентов с аналогичными исходными характеристиками. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 3, а средняя продолжительность наблюдения составила 1,45 года. Первичный результат имел место у 26,4% пациентов в группе МЛВ и у 18,4% в контрольной группе (отношение рисков 1,8, доверительный интервал 95% 1,19-2,73; $p=0,006$). Авторы заключают, что в этом ретроспективном исследовании использование комби-

нированного ингибитора P-гр и умеренного CYP3A4 с ривароксабаном или аписабаном увеличило риск кровотечения по сравнению с пациентами без МЛВ. При этом авторы подчеркивают, что анализ на большей популяции пациентов необходим для подтверждения этих результатов [31].

Роль функции печени и почек при совместном применении ПОАК и ААП

В литературе отсутствуют данные в отношении изменений метаболизма ПОАК у пациентов с ФП и хронической болезнью почек, одновременно получающих терапию ПОАК и ААП. В опубликованных регламентирующих документах различных кардиологических и нефрологических сообществ представлен подход к коррекции дозы ПОАК в зависимости от нарушения фильтрационной функции почек [11, 32], и подчеркивается важность МЛВ.

Нарушение функции печени понижает выведение многих ААП в такой степени, что при этом настоятельно рекомендовано снижение дозы, особенно у пациентов с циррозом. Поскольку действие большинства ААП зависит от их концентрации в плазме и эти препараты обычно имеют узкий терапевтический показатель, можно предположить, что любые изменения фармакокинетики, в т.ч. снижение клиренса или увеличение AUC, напрямую выльются в фармакодинамический эффект с возможностью увеличения токсичности препарата [33]. Как и ААП, все ПОАК, за исключением дабигатрана, метаболизируются печенью. Было показано, что ПОАК не связаны с повышенным риском повреждения печени под действием препарата [33]. Имеется небольшое число данных в отношении применения дабигатрана при циррозе; препарат не является абсолютно противопоказанным при циррозе, поскольку путь выводится почками. Фармакокинетика дабигатрана у здоровых лиц и пациентов с циррозом класса В по Child-Pugh была равной [34]. Ингибиторы фактора Ха могут применяться у пациентов с циррозом класса А или В по Child-Pugh, но противопоказаны при циррозе класса С по Child-Pugh [35]. Хотя необходима корректировка дозы, ПОАК могут применяться у пациентов с заболеваниями печени. При легко или умеренно выраженном нарушении функций печени аписабан следует применять с осторожностью, и требуется коррекция его дозы; но аписабан не рекомендован в случае тяжелого нарушения функций печени. При заболеваниях печени, сопровождающихся коагулопатией, все ПОАК противопоказаны [36].

Заключение

Когда ПОАК принимаются совместно с ААП, которые значимо влияют на транспортную систему P-гр или комплексы ферментов CYP (характерно для

почти всех ААП), возможно возникновение МЛВ. Эти взаимодействия могут привести к повышенному риску кровотечений. Хотя ПОАК вызывают меньше клинически значимых МЛВ, чем антагонисты витамина К, их профиль безопасности нарушается при сопутствующем применении ААП. Степень выраженности МЛВ связана как со свойствами ААП, так и нарушением функций почек и печени. Однако объем доказательств в отношении последнего является скорее минимальным, а влияние дополнитель-

ной сопутствующей терапии полностью неизвестно. Необходимо проведение новых исследований для лучшего понимания клинической значимости МЛВ между ПОАК и ААП и вовлеченных в него механизмов, таких как транспортировка Pgp и соединений, модулирующих систему CYP.

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

Литература/References

- Reiffel JA, Weitz JI, Reilly P, et al. DOAC monitoring, reversal agents, and post-approval safety and effectiveness evaluation: a cardiac safety research consortium think tank. *Cardiac safety research consortium presenters and participants. Am Heart J.* 2016;177:74-86. doi:10.1016/j.ahj.2016.04.010.
- Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(5):1056-65. doi:10.1161/ATVBAHA.115.303397.
- Kundu A, Sardar P, Chatterjee S, et al. Minimizing the risk of bleeding with DOACs in the elderly. *Drugs Aging.* 2016;33(7):491-500. doi:10.1007/s40266-016-0376-z.
- Eikelboom J, Merli G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs warfarin: clinical experience. *Am J Med.* 2016;129(11S):S33-40. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.003.
- Whitworth MM, Haase KK, Fike DS, et al. Utilization and prescribing patterns of direct oral anticoagulants. *Int J Gen Med.* 2017;10:87-94. doi:10.2147/IJGM.S129235.
- Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Drug-drug interactions of nonvitamin K oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(12):1445-61. doi:10.1080/1742525.2016.1225037.
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138:103-41. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
- Megan R, Obaidat A, Hogenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol.* 2012;165:1260-87. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x.
- Lee CA, O'Connor MA, Ritchie TK, et al. Breast cancer resistance protein (ABCG2) in clinical pharmacokinetics and drug interactions: practical recommendations for clinical victim and perpetrator drug-drug interaction study design. *Drug Metab Dispos.* 2015;43:490-9. doi:10.1124/dmd.114.06217.
- Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev.* 1997;29(1-20):413-580. doi:10.3109/03602539709037591.
- Dan GA, Antoni Martinez-Rubio A, Agewal S, et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace.* 2018;20(5):731-2an. doi:10.1093/europace/eux373.
- Herink MC, Zhuo YF, Williams CD, et al. Clinical management of pharmacokinetic drug interactions with direct oral anticoagulants (DOACs). *Drugs.* 2019;79(15):1625-34. doi:10.1007/s40265-019-01183-0.
- Zimetbaum P. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2012;125:381-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019927.
- Ahrens I, Peter K, Lip GY, et al. Development and clinical applications of novel oral anticoagulants. Part II. Drugs under clinical investigation. *Discov Med.* 2012;13(73):445-50.
- Wessler J, Grip L, Mendell J, et al. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Card.* 2013;61:2495. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.058.
- Groenendaal D, Strabach G, Garcia-Hernandez A, et al. The pharmacokinetics of dorexaban (YM150), an oral direct factor Xa inhibitor, are not affected by ketoconazole, a strong inhibitor of CYP3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014;3(3):194-201. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04346.x.
- Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, et al. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1341-50. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.068.
- Mendell J, Zahir H, Ridout G, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs (amiodarone, digoxin, quinidine, atorvastatin and verapamil) involving P-glycoprotein (P-gp), an efflux transporter, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor (abstr). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:E1510. doi:10.1016/S0735-1097(11)61510-6.
- Rodrigues AD. Prioritization of clinical drug interaction studies using *in vitro* cytochrome P450 data: proposed refinement and expansion of the "rank order" approach. *Drug Metab Lett.* 2007;1:31-5. doi:10.2174/187231207779814247.
- Konieczny K, Dorian P. Clinically Important Drug-Drug Interactions Between Antiarrhythmic Drugs and Anticoagulants. *J Innov Cardiac Rhythm Manage.* 2019;10(3):3552-9. doi:10.19102/icrm.2019.100304.
- Canadian Pharmacists Association. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties.* 2018 edition. Toronto, Canada: Canadian Pharmacists Association. ISBN: 1772410047 (ISBN13: 9781772410044).
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17(10):1467-507. doi:10.1093/europace/euv309.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39:1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
- Dabigatran etexilate mesylate (Pradaxa) [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; 2018.
- Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost.* 2011;9(11):2168-75. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04498.x.
- Kubitza D, Becka M, Roth A, et al. Absence of clinically relevant interactions between rivaroxaban — an oral, direct Factor Xa inhibitor — and digoxin or atorvastatin in healthy subjects. *J Int Med Res.* 2012;40(5):1688-707. doi:10.1177/030006051204000508.
- Lupercio L, Romero J, Peltzer B, et al. Efficacy and Safety Outcomes of Direct Oral Anticoagulants and Amiodarone in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2018;131(5):573.e1-e8. doi:10.1016/j.amjmed.2017.1.047.
- Hartter S, Sennewald R, Nehmiz G, et al. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:1053-62. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04453.x.
- Frost C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;75:476-87. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04369.x.
- Kim M, Son H, Noh K, et al. Effects of Verapamil and Diltiazem on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban. *Pharmaceutics.* 2019;11:E133. doi:10.3390/pharmaceutics11030133.
- Hanigan S, Das J, Pogue K, et al. The Real World Use of Combined P-glycoprotein and Moderate CYP3A4 Inhibitors With Rivaroxaban or Apixaban Increases Bleeding. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(4):636-43. doi:10.1007/s11239-020-02037-3.
- Turakhia MP, Blankstijn PJ, Carrero JJ, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J.* 2018;39:2314-25. doi:10.1093/eurheartj/ehy060.
- Caldeira D, Barra M, Santos AT, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2014;100(7):550-6. doi:10.1136/heartjnl-2013-305288.
- Khoury T, Ayman AR, Cohen J, et al. The complex role of anticoagulation in cirrhosis: an updated review of where we are and where we are going. *Digestion.* 2016;93(2):149-59. doi:10.1159/000442877.
- Liakoni E, Ratz Bravo AE, Krahenbuhl S. Hepatotoxicity of new oral anticoagulants (DOACs). *Drug Saf.* 2015;38(8):711-20. doi:10.1007/s40264-015-0317-5.
- Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, et al. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;24(11):967-77. doi:10.2147/TCRM.S84210.



Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА); Всероссийской общественной организации "Ассоциация детских кардиологов России"; Общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации

Президиум Рабочей группы: Лебедев Д. С.* (Санкт-Петербург), Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург), Неминуший Н. М. (Москва), Голухова Е. З. (Москва).

Рабочая группа: Бабокин В. Е. (Москва), Березницкая В. В. (Москва), Васичкина Е. С. (Санкт-Петербург), Гарькина С. В. (Санкт-Петербург), Голицын С. П. (Москва), Давтян К. В. (Москва), Дупляков Д. В. (Самара), Заклязьминская Е. В. (Москва), Зенин С. А. (Новосибирск), Иванецкий Э. А. (Красноярск), Ильдарова Р. А.-Г. (Москва), Комолятова В. Н. (Москва), Костарева А. А. (Санкт-Петербург), Кучинская Е. А. (Москва), Лайович (Нестеренко) Л. Ю. (Москва), Лебедева В. К. (Санкт-Петербург), Любимцева Т. А. (Санкт-Петербург), Макаров Л. М. (Москва), Мамчур С. Е. (Кемерово), Медведев М. М. (Санкт-Петербург), Миронов Н. Ю. (Москва), Митрофанова Л. Б. (Санкт-Петербург), Попов С. В. (Томск), Ревивили А. Ш. (Москва), Рзаев Ф. Г. (Москва), Романов А. Б. (Новосибирск), Татарский Р. Б. (Санкт-Петербург), Термосесов С. А. (Москва), Уцумуева М. Д. (Москва), Харлап М. С. (Москва), Царегородцев Д. А. (Москва), Школьников М. А. (Москва), Шлевков Н. Б. (Москва), Шлякто Е. В. (Санкт-Петербург), Шубик Ю. В. (Санкт-Петербург), Яшин С. М. (Санкт-Петербург).

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов, член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: внезапная смерть, желудочковая тахикардия, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, сердечная ресинхронизирующая терапия, синдром удлиненного интервала QT, фибрилляция желудочков.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lebedevdmity@mail.ru

Для цитирования: Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминуший Н. М., Голухова Е. З., Бабокин В. Е., Березницкая В. В., Васичкина Е. С., Гарькина С. В., Голицын С. П., Давтян К. В., Дупляков Д. В., Заклязьминская Е. В., Зенин С. А., Иванецкий Э. А., Ильдарова Р. А.-Г., Комолятова В. Н., Костарева А. А., Кучинская Е. А., Лайович (Нестеренко) Л. Ю., Лебедева В. К., Любимцева Т. А., Макаров Л. М., Мамчур С. Е., Медведев М. М., Миронов Н. Ю., Митрофанова Л. Б., Попов С. В., Ревивили А. Ш., Рзаев Ф. Г., Романов А. Б., Татарский Р. Б., Термосесов С. А., Уцумуева М. Д., Харлап М. С., Царегородцев Д. А., Школьников М. А., Шлевков Н. Б., Шлякто Е. В., Шубик Ю. В., Яшин С. М. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600.

doi:10.15829/1560-4071-2021-4600

Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation of Russian Scientific Society of Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Cardiac Pacing, Russian Association of Pediatric Cardiologists, Society for Holter Monitoring and Noninvasive Electrocardiology

Approved by the Scientific and Practical Council of the Russian Ministry of Health

Presidium of the Task Force: Lebedev D. S.* (St. Petersburg), Mikhailov E. N. (St. Petersburg), Neminsky N. M. (Moscow), Golukhova E. Z. (Moscow).

Task Force: Babokin V. E. (Moscow), Bereznitskaya V. V. (Moscow), Vasichkina E. S. (St. Petersburg), Garkina S. V. (St. Petersburg), Golitsyn S. P. (Moscow), Davtyan K. V. (Moscow), Duplyakov D. V. (Samara), Zaklyazminskaya E. V. (Moscow), Zenin S. A. (Novosibirsk), Ivantskiy E. A. (Krasnoyarsk), Ildarova R. A.-G. (Moscow), Komolyatova V. N. (Moscow), Kostareva A. A. (St. Petersburg), Kuchinskaya E. A. (Moscow), Lajovich (Nesterenko) L. Yu. (Moscow), Lebedeva V. K. (St. Petersburg), Lyubimtseva T. A. (St. Petersburg), Makarov L. M. (Moscow), Mamchur S. E. (Kemerovo), Medvedev M. M. (St. Petersburg), Mironov N. Yu. (Moscow), Mitrofanova L. B. (St. Petersburg), Popov S. V. (Tomsk), Revishvili A. Sh. (Moscow), Rzaev F. G. (Moscow), Romanov A. B. (Novosibirsk), Tatarsky R. B. (St. Petersburg), Termosessov S. A. (Moscow), Utsumueva M. D. (Moscow), Kharlap M. S. (Moscow), Tsaregorodtsev D. A. (Moscow), Shkolnikova M. A. (Moscow), Shlevkov N. B. (Moscow), Shlyakhto E. V. (St. Petersburg), Shubik Yu. V. (St. Petersburg), Yashin S. M. (St. Petersburg).

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: sudden death, ventricular tachycardia, implantable cardioverter defibrillator, cardiac resynchronization therapy, long QT syndrome, ventricular fibrillation.

*Corresponding author: lebedevdmitry@mail.ru

For citation: Lebedev D. S., Mikhailov E. N., Nemiuschiy N. M., Golukhova E. Z., Babokin V. E., Bereznitskaya V. V., Vasichkina E. S., Garkina S. V., Golitsyn S. P., Davtyan K. V., Duplyakov D. V., Zaklyazminskaya E. V., Zenin S. A., Ivaniitsky E. A., Ildarova R. A.-G., Komolyatova V. N., Kostareva A. A., Kuchinskaya E. A., Lajovich (Nesterenko) L. Yu., Lebedeva V. K., Lyubimtseva T. A., Makarov L. M., Mam-

chur S. E., Medvedev M. M., Mironov N. Yu., Mitrofanova L. B., Popov S. V., Revishvili A. Sh., Rzaev F. G., Romanov A. B., Tatarsky R. B., Termosesov S. A., Utsumueva M. D., Kharlap M. S., Tsaregorodtsev D. A., Shkolnikova M. A., Shlevkov N. B., Shlyakhto E. V., Shubik Yu. V., Yashin S. M. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4600

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	130
Термины и определения	131
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	132
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	132
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	133
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	133
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)	133
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	134
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	134
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	134
2.1. Жалобы и анамнез	135
2.2. Физикальное обследование	135
2.3. Лабораторные диагностические исследования	136
2.4. Инструментальные диагностические исследования	136
2.5. Иные диагностические исследования	138
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	140
3.1. Лечение основного заболевания сердца и первичная профилактика внезапной смерти	140
3.2. Лечение желудочковых аритмий и профилактика внезапной сердечной смерти	141
3.3. Лечение желудочковых тахикардий и профилактика внезапной смерти в отдельных группах	152
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	160
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	161
6. Организация оказания медицинской помощи	162
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	164
Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	178
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	178
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	180
Приложение Б. Алгоритмы действий врачей	183
Приложение В. Информация для пациента	185
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	187

Список сокращений и условных обозначений

ААП — антиаритмические препараты
 ААТ — антиаритмическая терапия
 АВ — атриовентрикулярный
 АД — артериальное давление
 АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка
 АЛЖ — аневризма левого желудочка
 БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса
 в/в — внутривенное введение
 ВПС — врожденный порок сердца
 ВОС — внезапная остановка сердца
 ВСС — внезапная сердечная смерть
 ВЛЖ — выходной тракт левого желудочка
 ВПЖ — выходной тракт правого желудочка
 ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
 ДИ — доверительный интервал
 ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
 ЕОК — Европейское общество кардиологов
 ЖА — желудочковые аритмии
 ЖНР — желудочковые нарушения ритма
 ЖТА — желудочковая тахикардия
 ЖТ — желудочковая тахикардия
 ЖЭ — желудочковая экстрасистолия
 иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
 ИМ — инфаркт миокарда
 КПЖТ — катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия
 КТ — компьютерная томография
 ЛЖ — левый желудочек
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия
 НЖТ — наджелудочковая тахикардия
 ОКС — острый коронарный синдром
 ПЖ — правый желудочек
 РЧА — радиочастотная абляция
 СЛР — сердечно-легочная реанимация
 СН — сердечная недостаточность
 СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия
 СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия-дефибриллятор
 СУИQT — синдром удлиненного интервала QT
 СКИQT — синдром короткого интервала QT

ТЖ — трепетание желудочков
 УДД — уровень достоверности доказательств
 УУР — уровень убедительности рекомендаций
 УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия
 ФВ — фракция выброса
 ФЖ — фибрилляция желудочков
 ФК — функциональный класс
 ФП — фибрилляция предсердий
 ФР — фактор риска
 ХМЭКГ — Холтеровское мониторирование электрокардиограммы
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ХРЛЖ — хирургическая реконструкция левого желудочка
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография (расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных)
 ЭКС — электрокардиостимулятор
 ЭФИ — электрофизиологическое исследование
 ЭхоКГ — эхокардиография
 β-АБ — бета-адреноблокаторы
 NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца
 QTc — скорректированный интервал QT
 RR — относительный риск
 WPW-синдром — Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
 имплантированное СРТ-устройство — имплантированное медицинское изделие для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии

Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий

Дополнительными указательными значками обозначены: ** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, *** — медицинские изделия в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, # — лекарственный препарат используется вне зарегистрированных показаний.

Термины и определения

Инструментальная диагностика — диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов [1, 2].

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [3].

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента [2].

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и/или медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности [2].

Медицинский работник — физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность [2].

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния [2].

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — это коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и/или физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи [2].

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом [6].

Тезис-рекомендация — положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [7].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [7].

Хирургическое лечение — метод лечения заболеваний путём разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

ЕОК — Европейское общество кардиологов. В тексте настоящих клинических рекомендаций дополнительно указаны показания к тезисам в соответствии с рекомендациями ЕОК. В соответствии с международным документом, выделяются классы рекомендаций и уровни доказательности.

Импантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) — электронный имплантируемый прибор, предназначенный для электротерапии (электрокардиостимуляция и разряды высокой энергии) угрожающих жизни аритмий и предотвращения остановки сердца.

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) — метод лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) при наличии нарушений внутрижелудочкового проведения (чаще при блокаде левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ)), который осуществляется путем ресинхронизации сердечных сокращений с помощью трехкамерного (бивентрикулярного) имплантируемого электрокардиостимулятора*** (ЭКС). Такие системы обычно включают правопредсердный электрод, правожелудочковый электрод и левожелудочковый электрод. Электроды могут имплантироваться трансвенозным или хирургическим способом, а также посредством торакотомии.

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМЭКГ) — метод исследования, который позволяет производить непрерывную регистрацию динамики сердца на электрокардиограмме (ЭКГ) с помощью портативного устройства (холтера), отслеживать изменения в работе сердца и контролировать артериальное давление (АД) пациента в течение длительного периода (сутки и более) в условиях его активности.

Радиочастотная катетерная абляция (РЧА) аритмий — интервенционное катетерное вмешательство с использованием специальных катетеров, пункционно введенных в полость сердца через сосуды, и радиочастотной энергии, направленное на устранение нарушений сердечного ритма (аритмий).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Желудочковые нарушения ритма (ЖНР) или желудочковая тахикардия (ЖТА) — обобщенное название расстройств сердечного ритма, при которых источник эктопической активности или круга реентри находится ниже пучка Гиса, т.е. в его ветвях, сети Пуркинье или в миокарде желудочков.

Неустойчивая желудочковая тахикардия (НУЖТ) — 3 и более комплекса QRS, продолжительностью <30 сек.

Устойчивая желудочковая тахикардия (УЖТ) — желудочковая тахикардия (ЖТ), продолжительностью ≥30 сек.

Мономорфная ЖТ — ЖТ при наличии одинаковой конфигурации QRS-комплексов.

Полиморфная ЖТ — нестабильная, меняющаяся конфигурация QRS-комплексов.

Электрический шторм — >3 эпизодов ЖТ/фибрилляции желудочков в течение 24 ч.

Трепетание желудочков (ТЖ) — ритмичные, высокоамплитудные, уширенные электрические отклонения желудочков с частотой >250 в мин, волны Т не определяются.

Фибрилляция желудочков (ФЖ) — хаотическая электрическая активность в виде полиморфных осцилляций, постоянно изменяющихся по своей конфигурации, амплитуде, продолжительности и частоте, диапазон которой составляет от 300 и более в 1 мин.

Внезапная смерть — непредвиденное смертельное событие, не связанное с травмой и возникающее в течение 1 ч с момента появления симптомов у практически здорового человека. Если смерть произошла без свидетелей, о внезапной смерти говорят в том случае, если погибший находился в удовлетворительном состоянии за 24 ч до смерти.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) — термин применяется, если внезапная смерть возникла у субъекта с известным при жизни врожденным или приобретенным потенциально фатальным заболеванием сердца, или патология сердечно-сосудистой системы была выявлена на аутопсии и могла быть причиной смерти, или если очевидные экстракардиальные причины смерти по данным аутопсии не выявлены, и нарушение ритма служит наиболее вероятной причиной смерти.

Внезапная остановка сердца (ВОС) — непредвиденная остановка кровообращения, возникающая в течение 1 ч с момента появления острых симптомов, которая была устранена с помощью успешных реанимационных мероприятий (например, дефибрилляции) — “предотвращенная остановка сердца”.

Идиопатическая ЖТА — событие, когда клиническое обследование пациента не позволило выявить заболевания, потенциально ассоциированные с ЖТА.

Первичная профилактика ВСС — мероприятия, направленные на снижение риска ВСС у лиц, имеющих по-

вышенный риск ВСС, но без анамнеза угрожающих жизни аритмий или предотвращенной остановки сердца.

Вторичная профилактика ВСС — мероприятия, направленные на снижение риска ВСС у лиц, имеющих анамнез угрожающих жизни аритмий или предотвращенной остановки сердца.

Синдром Бругада — наследственный синдром из группы каналопатий, с типичной ЭКГ-картиной и высоким риском развития ФЖ и ВСС.

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) — редкая наследственная каналопатия, характеризующаяся адренергически-индуцируемой двунаправленной и полиморфной ЖТ.

Нервно-мышечные заболевания — группа наследственных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим первичным поражением нервных волокон (нейропатии) или скелетной мускулатуры (миопатии и миодистрофии). Вовлечение сердечной мышцы и проводящих путей вариабельно и не коррелирует с выраженностью неврологической и миопатической симптоматики.

Некомпактный миокард — особый вид кардиомиопатии, который характеризуется выраженной трабекулярностью и глубокими межтрабекулярными углублениями левого и/или правого желудочка (ЛЖ/ПЖ), а также часто сочетается с тонким компактным эпикардальным слоем миокарда. Диагноз ставится на основании эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев и/или критериев магнитно-резонансной томографии (МРТ) (при соотношении толщины некомпактного слоя к компактному >2). Многие пациенты с некомпактным миокардом ЛЖ абсолютно бессимптомны, но возможны сочетания со всеми известными видами кардиомиопатий, с прогрессией до ХСН, тромбоэмболии, аритмии или ВСС в анамнезе.

Интервал QT — отражает электрическую систолу желудочков (время в миллисекундах от начала комплекса QRS до конца зубца Т). Его продолжительность зависит от пола (у женщин QT длиннее), возраста (с возрастом QT удлиняется) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (обратно пропорционально). Для объективной оценки интервала QT в настоящее время пользуются скорректированным (с поправкой на ЧСС) интервалом QT (QTc), определяемым по формулам Базетта и Фредерика. В норме QTc составляет 340–450 мс для женщин и 340–430 мс для мужчин. Патологическим считается при значении >500 мс.

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) — самый частый наследственный синдром из группы каналопатий (частота 1:3000–1:2500 населения), характеризующийся удлинением интервала QT и жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями (ЖА), в основном провоцируемыми адренергической активацией.

Синдром короткого интервала QT (СКИQT) — редкая наследственная каналопатия, характеризующаяся укорочением интервала QT и повышенным риском развития жизнеугрожающих аритмий.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основными механизмами ЖТА являются:

- механизм повторного входа волны возбуждения (риентри);
- ускоренный нормальный автоматизм;
- аномальный автоматизм;
- триггерная активность, индуцированная ранней или поздней постдеполяризацией.

Формирование условий для возникновения феномена риентри в миокарде желудочков, в виде зон замедленного проведения возбуждения, участков мышцы сердца с разными по величине рефрактерными периодами, обычно связано с патологическими изменениями в миокарде. Поэтому пароксизмальная ЖТ в подавляющем большинстве случаев осложняет течение тяжелых заболеваний сердца, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), особенно при наличии постинфарктных рубцов и хронической аневризмы ЛЖ (АЛЖ), воспалительные заболевания миокарда, кардиомиопатии (дилатационная (ДКМП), гипертрофическая (ГКМП), аритмогенная кардиомиопатия миокарда ПЖ (АКПЖ) и др.), инфильтративные заболевания миокарда. Остановка сердца как механизм ВСС в абсолютном большинстве случаев (>80%) возникает в результате ФЖ или ЖТ, существенно реже (<20%) — в результате асистолии [204].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ВСС как необратимый исход и результат ВОС достигает 50% среди других исходов у лиц 35-50 лет, преимущественно мужского пола, однако в последнее время наблюдается тенденция к увеличению доли лиц женского пола, а также подросткового и юношеского возраста. Риск ВСС выше у мужчин и увеличивается с возрастом в связи с большей распространенностью ИБС среди пожилых людей [8]. Число случаев ВСС варьируется от 1,4 на 100 тыс. человеко-лет (95% доверительный интервал (ДИ) — 0,95-1,98) у женщин и до 6,68 на 100 тыс. человеко-лет (95% ДИ — 6,24-7,14) у мужчин. Число случаев ВСС среди молодого поколения составляет 0,46-3,7 на 100 тыс. человеко-лет [9], что трансформируется в 1100-9000 смертей в Европе и 800-6200 смертей в США каждый год [10].

Данные о распространенности ВСС в России ограничены, в т.ч. особенностями регистрации ВСС в разных странах. Доля ВСС во всех возрастных группах составила 49,1% (15420 из 31428 вскрытий, или 123,3 на 100 тыс. населения в год). При этом распространенность ВСС в возрасте от 1 до 45 лет составила 27,5% (2790 из 10132 вскрытий) [11]. Однако более близкими к реальности представляются значения 200-250 тыс. человек в год [12].

Почти в половине случаев остановка сердца у лиц >40 лет происходит без известных заболеваний сердца, однако большинство из них при этом имеют недиа-

гностированную ИБС [13]. Снижение заболеваемости ИБС и другими видами сердечной патологии привело к уменьшению количества случаев ВСС почти на 40% [14]. Согласно некоторым исследованиям, существует генетическая предрасположенность к внезапной смерти. Описано прогностическое значение семейного анамнеза внезапной смерти — при наличии одного случая внезапной смерти в семье относительный риск (RR) внезапной смерти составляет 1,89, а при двух случаях внезапной смерти в семье RR возрастает до 9,44 ($p=0,01$) [15-17]. В когортном подысследовании в рамках Фрамингемского исследования показано, что при наличии семейного анамнеза ВСС вероятность внезапной смерти возрастает на 50% (RR — 1,46; 95% ДИ — 1,23-1,72) [17, 18]. Описано, что семейный анамнез внезапной смерти значительно чаще встречается у лиц, реанимированных после ФЖ, чем в контрольной группе (отношение шансов — 2,72; 95% ДИ — 1,84-4,03) [19]. Сходство результатов этих исследований указывает на возможность генетической предрасположенности к внезапной смерти, которая может существовать даже при отсутствии диагностированного наследственного заболевания. В связи с этим необходимы исследования, нацеленные на обнаружение молекулярно-генетических маркеров, способных предсказывать случаи ВСС в общей популяции.

Бдительность по отношению к ЭКГ и ЭхоКГ-признакам наследственных аритмогенных заболеваний является важной частью клинической практики и позволяет своевременно выявить лица с высоким риском ВСС. Однако до сих пор нет единого мнения о том, должен ли такой тщательный подход распространяться на массовый скрининг населения на наличие риска ВСС. В Италии и Японии введены системы ЭКГ-скрининга в целях выявления лиц с наследственными аритмогенными заболеваниями, не имеющих какой-либо симптоматики [20, 21]. Как в Европе и США, так и в России обязательным является скрининг спортсменов перед соревнованиями, согласно требованиям Международного олимпийского комитета [22-24], хотя последнее исследование в Израиле показало отсутствие изменений в частоте случаев ВСС у профессиональных спортсменов после введения скрининга [25].

Скрининг ближайших родственников жертв внезапной смерти позволяет выявить лица в зоне риска, назначить соответствующее лечение и тем самым предотвратить другие случаи внезапной смерти в этой семье.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)

I46. — Остановка сердца

I46.0. — Остановка сердца с успешным восстановлением сердечной деятельности

- I46.1. — Внезапная сердечная смерть, так описанная
 I46.9. — Остановка сердца неуточненная
 I47. — Пароксизмальная тахикардия
 I47.0. — Возвратная желудочковая аритмия
 I47.2. — Желудочковая тахикардия
 I47.9. — Пароксизмальная тахикардия неуточненная
 I49. — Другие нарушения сердечного ритма
 I49.0. — Фибрилляция и трепетание желудочков
 I49.3. — Преждевременная деполяризация желудочков
 I49.4. — Другая и неуточненная деполяризация
 I49.8. — Другие уточненные нарушения сердечного ритма
 I49.9. — Нарушение сердечного ритма неуточненное

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация ЖНР сердца основана на нескольких ключевых положениях.

Целесообразно выделить следующих видов клинически значимых ЖА:

— желудочковая экстрасистолия (ЖЭ, актуальна классификация по В. Lown и М. Wolf, а также М. Ryan) [26, 27];

- НУЖТ;
 — УЖТ:
 ✓ мономорфная ЖТ,
 ✓ полиморфная ЖТ;
 — постоянно рецидивирующая/некупирующаяся ЖТ и электрический шторм;
 — фибрилляция предсердий (ФП)/ТЖ.

По этиологии: отсутствие или наличие основного структурного заболевания сердца.

• Идиопатические ЖА при отсутствии структурного заболевания сердца (“доброкачественные”).

• ЖА при отсутствии явного структурного заболевания сердца при наличии врожденных синдромов или так называемых каналопатий — “злокачественные”: СУИQT, синдром Бругада, КПЖТ, СКИQT, синдром ранней реполяризации желудочков.

• ЖА при отсутствии явного структурного заболевания сердца при наличии обратимых метаболических или лекарственных причин (например, вторичный СУИQT).

• ЖА при наличии структурного заболевания сердца.

Большое значение для клинической практики имеет риск-стратификация (табл. 1).

Таблица 1

Классификация ЖТА Bigger JT (1984)

Критерии стратификации риска	Доброкачественные ЖТА	Потенциально злокачественные ЖТА	Злокачественные ЖТА
Риск ВСС	Низкий	Средний	Высокий
Клиника	Сердцебиение	Сердцебиение	Сердцебиение и синкопальные состояния
Органическое поражение сердца	Нет	Есть	Есть
ЖЭ	Редкая или средняя	Средняя или частая	Средняя или частая
Парная ЖЭ или ЖТ	Обычно нет	НУЖТ	УЖТ
Цель лечения	Уменьшение симптомов	Уменьшение симптомов, снижение летальности	Снижение летальности, подавление аритмии, уменьшение симптомов

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖТА — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления ЖТА могут существенно различаться — от абсолютной бессимптомности до сердцебиения, дискомфорта в груди, загрудинной боли, удушья, головокружения, пресинкопальных и синкопальных состояний, полной остановки кровообращения. Учащенное сердцебиение, предобморочное состояние и обмороки — три наиболее важных симптома, которые требуют тщательного сбора анамнеза и дополнительного обследования для включения ЖТА.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии постановки диагноза:

Диагностическое обследование при подозрении на ЖНР включает следующие этапы:

- тщательное изучение жалоб, истории заболевания и семейного анамнеза;
- осмотр и физикальное обследование;
- лабораторно-инструментальные методы исследования: более простые на первом этапе и сложные — на втором этапе обследования (по показаниям);

- патологоанатомическое исследование и молекулярный анализ жертв ВСС;
- генетическое тестирование;
- визуализирующие методики и морфологические исследования.

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется при опросе пациента с ЖЭ оценить тяжесть клинических проявлений ЖЭ [26, 27].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. Характер клинической симптоматики ЖЭ, а также ее значение для прогноза здоровья и жизни пациентов зависят от форм проявления самой экстрасистолии, но в еще большей степени — от основного заболевания как причины ее возникновения. Редкая одиночная ЖЭ у лиц, не имеющих признаков органической патологии со стороны сердца, может протекать бессимптомно или малосимптомно, проявляясь лишь ощущением перебоев со стороны сердца, периодически беспокоящих пациентов. Частая экстрасистолия с периодами бигеминии, особенно у пациентов со сниженными показателями сократительной функции сердца (ИБС, кардиомиопатии, другие формы поражения миокарда), помимо перебоев, может приводить к снижению АД, появлению чувства слабости, головокружению, появлению и нарастанию одышки.

- При опросе пациента со структурным заболеванием сердца, имеющего высокий риск ЖА, рекомендуется целенаправленно выяснять наличие жалоб, которые потенциально могут быть обусловлены пароксизмальными ЖА [26, 27].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. Тяжесть клинических проявлений зависит от ЧСС во время пароксизма, наличия или отсутствия структурного заболевания сердца и сопутствующей патологии (например, атеросклероз брахиоцефальных артерий).

- ЖНР рекомендуется рассматривать в качестве одной из вероятных причин синкопальных состояний у пациентов со структурным заболеванием сердца, особенно у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [26, 27].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

- При опросе пациента рекомендуется рассматривать СУИQT и КПЖТ в качестве возможных причин кардиогенных синкопальных состояний, возникающих на высоте физической или эмоциональной нагрузки, особенно у молодых пациентов, не имеющих структурного заболевания сердца [26, 27, 444, 447].

ЕОК IB (УУР C, УДД 5)

Комментарии. При сборе анамнеза пациентов с СУИQT рекомендуется уделять также внимание принимаемым пациентом лекарственным препаратам, поскольку удлинение интервала QT могут вызывать многие некардиологические лекарственные средства (постоянно обновляемый перечень представлен на сайте <https://crediblemeds.org/>;

также актуальная информация о побочных эффектах медикаментозных препаратов представлена на сайте <https://www.drugs.com/>).

- У пациентов, у которых предполагается или имеется ЖТА, рекомендован сбор семейного анамнеза, нацеленный на выявление случаев внезапных и необъяснимых смертей (например, утопление) среди родственников I-II степеней родства в молодом возрасте с целью оценки вероятности генетически детерминированных ЖНР [26, 27].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

2.2. Физикальное обследование

- Всем обследуемым пациентам рекомендуется проводить следующие стандартные измерения, в соответствии с действующими рекомендациями:

- антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела, окружность талии);
- термометрия и оценка состояния кожных покровов;
- оценка наличия отеков и их распространенности;
- определение уровня систолического и диастолического АД;
- пальпация пульса на периферических артериях с оценкой частоты и регулярности ритма;
- оценка набухания и пульсации шейных вен, что может свидетельствовать о наличии венозного застоя;
- аускультация сердца, сонных, почечных и бедренных артерий для выявления патологических шумов;
- пальпация щитовидной железы: размеры, болезненность, подвижность [26, 28].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. В дополнение к основным показателям рекомендовано оценивать специфические изменения с целью исключения обратимых причин, которые потенциально могут быть ассоциированы с ЖНР. Важным является скрининг кожных проявлений редких системных воспалительных (склеродермия, саркоидоз) и инфекционных заболеваний (болезнь Чагаса, боррелиоз и др.) [29–32].

- Выявление признаков гемодинамической нестабильности (снижения АД) рекомендовано при физикальном обследовании пациентов с пароксизмальными нарушениями ритма сердца [33, 34].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. При подавляющем большинстве ЖНР сердца при физикальном обследовании пациентов вне пароксизма какие-либо изменения не отмечаются. Внеочередные сердечные сокращения (экстрасистолы) могут быть отмечены при подсчете пульса, измерении АД или аускультации сердца пациента. В редких случаях при обследовании пациентов с врожденным СУИQT или АКПЖ возможно обнаружение аномалий органов чувств (врожденная глухота) и костно-суставной системы.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

В рамках обследования целесообразно проведение стандартного лабораторного минимума, включающего общеклинический и биохимический анализ крови для определения уровня общего сердечно-сосудистого риска, с контролем дополнительных параметров, позволяющих подтвердить или исключить преходящие корригируемые нарушения, потенциально значимые для возникновения ЖНР сердца.

- Рекомендуется проведение общего (клинического) и биохимического анализа крови в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения у всех пациентов с ЖТА для исключения сопутствующих заболеваний [584, 586].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуется проведение исследования уровня креатинина, натрия, калия, глюкозы, общего белка, С-реактивного белка, активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, общего билирубина, мочевой кислоты в крови у всех пациентов с ЖТА в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения для исключения сопутствующих заболеваний [587–594].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Во всех случаях у пациентов с ЖТА рекомендовано обследование на подтверждение или исключение преходящих (модифицируемых) факторов, значимых для возникновения ЖА (прием сердечных гликозидов, антиаритмических препаратов (ААП), уровень калия и магния в сыворотке крови, признаки острого ИМ, гипертиреоз и др.) [26, 27, 595–597].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам со значимым удлинением интервала QT на ЭКГ рекомендовано проведение комплекса анализов для выявления преходящих причин (например, гипотиреоза, гипокалемии, приема лекарственных препаратов, метаболических нарушений, применения разнообразных диет и др.) [26, 27, 595–597].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам, у которых на ЭКГ регистрируется Бругада-паттерн, рекомендовано проведение комплекса анализов для выявления преходящих причин (например, острого коронарного синдрома (ОКС), тромбоэмболии лёгочной артерии, перикардита и др.) [26, 27].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Скрининг пациентов с предполагаемыми или доказанными ЖТА

Стандартная ЭКГ в 12-ти отведениях может способствовать выявлению признаков наследственных заболеваний, связанных с ЖА и ВСС, таких как каналопатии (СУИQT и СКИQT, синдром Бругада, КПЖТ) и кардиомиопатии (АКПЖ и ГКМП). На

структурную патологию сердца указывают такие ЭКГ-признаки, как блокада пучка Гиса, атриовентрикулярная (АВ) блокада, гипертрофия желудочка и зубец Q, характерный для ИБС или инфильтративной кардиомиопатии. Электролитные нарушения и эффекты различных лекарственных препаратов могут привести к нарушению реполяризации и/или удлинению комплекса QRS.

Из инструментальных методов диагностики чаще всего используют ЭхоКГ, которая — по сравнению с МРТ и компьютерной томографией (КТ) сердца — является менее дорогостоящей, более доступной и позволяет с высокой точностью диагностировать заболевания миокарда, клапанов сердца или врожденные пороки сердца (ВПС), связанные с ЖА и ВСС [40]. Кроме того, у большинства пациентов она позволяет оценить систолическую функцию ЛЖ и региональное движение сердечной стенки.

- Выполнение ЭКГ (расшифровка, описание и интерпретация ЭКГ-данных) в 12-ти отведениях рекомендовано всем пациентам при прохождении обследования на предмет выявления ЖА [26].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

- Проба с дозированной физической нагрузкой рекомендована пациентам, если известно или предполагается, что ЖА провоцируются физической нагрузкой, для установки диагноза, определения прогноза оценки результатов медикаментозной терапии или аблации [26, 27, 44].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

- ЭхоКГ для оценки функции ЛЖ и ПЖ и выявления структурной патологии сердца рекомендована всем пациентам с предполагаемыми или доказанными ЖТА, или имеющим высокий риск развития тяжелых ЖА или ВСС [27, 41, 43].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии. ЭхоКГ следует выполнять всем пациентам при наличии ЖА и подозрении на структурную патологию сердца, а также у пациентов с высоким риском развития ЖА или ВСС, например, при ДКМП, ГКМП или АКПЖ, а также у пациентов, переживших острый ИМ, или у родственников пациентов с наследственными заболеваниями с высоким риском ВСС.

- Нагрузочный стресс-тест (ЭКГ/ЭхоКГ/перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография с физической нагрузкой) рекомендован пациентам с ЖА, имеющим среднюю или высокую вероятность ИБС, исходя из возраста или симптомов, с целью провокации ишемических изменений или ЖА, а также для уточнения диагноза и прогноза при наличии ЖТА, индуцированных физической нагрузкой, или подозрении на данную патологию, включая КПЖТ [41, 43–45].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Некоторым пациентам показана ЭхоКГ с лекарственной или физической нагрузкой (“стресс-

ЭхоКГ”), в т.ч. пациентам, у которых ЖА может быть спровоцирована ишемией, а также тем, кто не переносит физические нагрузки или имеет изменения ЭКГ в покое, что ограничивает точность ЭКГ для определения ишемии.

- Выполнение МРТ или КТ сердца у пациентов с ЖА рекомендовано в случаях, когда ЭхоКГ не дает точной информации о функции ЛЖ и ПЖ и/или о структурных изменениях сердца [26, 27].

ЕОК IА (УУР С, УДД 5)

- При редких симптомах (к примеру, синкопальные состояния) и невозможности регистрации ЭКГ во время эпизода холтеровским мониторингом рекомендовано использование наружного или имплантируемого кардиомонитора для долговременной регистрации электрической активности проводящей системы сердца с целью выявления возможных транзиторных аритмий, способных вызывать такие симптомы [36, 37].

ЕОК IА (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Кардиомониторы имплантируемые, которые постоянно мониторят сердечный ритм и регистрируют события за период времени, измеряемый годами, могут осуществлять запись автоматически в соответствии с заранее установленными критериями. Такие устройства дают ценную информацию для диагностики серьезных тахикардий и брадикардий у пациентов с угрожающими симптомами (например, синкопальные состояния).

- Сигнал-усредненная ЭКГ рекомендована для улучшения диагностики АКПЖ у пациентов с диагностированными ЖНР, или имеющих высокий риск развития жизнеугрожающих ЖА [38, 39].

ЕОК IВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. С помощью сигнал-усредненной ЭКГ удается улучшить соотношение сигнал-шум для поверхностной ЭКГ таким образом, что становятся видны низкоамплитудные сигналы (микровольтаж) в конце комплекса QRS, которые также называют “поздними потенциалами”. Поздние потенциалы указывают на области измененного миокарда с замедленным проведением — возможный субстрат для ЖТА по механизму реентри. Использование сигнал-усредненной ЭКГ полезно с целью дифференциальной диагностики структурных патологий сердца, таких как АКПЖ, у пациентов с ЖА.

- МРТ сердца или КТ следует рассматривать в качестве диагностического метода у пациентов с ЖА, если ЭхоКГ не позволяет точно оценить функцию ЛЖ и ПЖ и/или структурные изменения [26, 27].

ЕОК IIaВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Точное определение ФВ ЛЖ возможно также с помощью вентрикулографии сердца или компьютерно-томографической вентрикулографии, что особенно ценно для пациентов, у которых этот показатель не удается определить во время ЭхоКГ.

Инвазивные методы диагностики

- Коронарную ангиографию рекомендуется рассмотреть для подтверждения или исключения нали-

чия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов с жизнеугрожающими ЖА, или переживших ВСС, которые имеют среднюю или высокую вероятность ИБС, учитывая возраст и симптомы [26, 27, 43, 45, 46].

ЕОК IIaС (УУР С, УДД 5)

- Рентгеноконтрастная вентрикулография и/или биопсия миокарда ПЖ рекомендуется для диагностики АКПЖ и миокардита в случае, если диагноз не может быть поставлен или исключен на основании результатов других неинвазивных исследований, и сохраняются подозрения на наличие АКПЖ или миокардита [27, 46].

ЕОК IIaС (УУР С, УДД 5)

Внутрисердечное электрофизиологическое исследование

Внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) с программируемой стимуляцией желудочков используется для оценки индукции ЖТ, картирования потенциальной области аблации, оценки рисков повторных эпизодов ЖТ или ВСС, а также для выявления причин потери сознания, возможно связанных с нарушениями ритма, и для определения показаний к применению ИКД***.

- Пациентам, имеющим характерные клинические проявления, но не имеющим ЭКГ, зарегистрированных во время приступов, а также в случаях, когда диагноз не может быть однозначно поставлен на основании ЭКГ, зарегистрированной во время пароксизма, для индукции ЖТ и верификации диагноза рекомендуется проведение внутрисердечного ЭФИ [26, 27].

ЕОК IВ (УУР С, УДД 5)

- Внутрисердечное ЭФИ рекомендуется при жалобах на обмороки и при подозрении на брадикардию или тахикардию, с учетом симптоматики (например, учащенное сердцебиение) или результатов неинвазивного обследования, особенно для пациентов со структурной патологией сердца [47, 48].

ЕОК IВ (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Обмороки являются неблагоприятным признаком у пациентов со структурной патологией сердца, особенно при выраженной дисфункции ЛЖ. Наличие у пациента нестойкой ЖТ по данным холтеровского мониторингирования, обмороков и структурной патологии сердца с большой долей вероятности указывает на присутствие индуцируемой ЖТ.

При сочетании синкопальных состояний, заболевания сердца и сниженной ФВ отмечается высокая частота повторных эпизодов аритмии и смертельных случаев, даже когда ЭФИ дает отрицательные результаты. ЭФИ целесообразно выполнять у пациентов с дисфункцией ЛЖ после перенесенного ИМ (ФВ <40%), но данное исследование не является чувствительным методом для пациентов с неишемической кардиомиопатией. При этом индукция полиморфной ЖТ или ФЖ,

особенно при агрессивной стимуляции, не является специфичным маркером. При ИБС ценность диагностической информации, полученной при ЭФИ, может достигать 50%.

- Внутрисердечное ЭФИ рекомендовано для стратификации риска ВСС у пациентов с синдромом Бругада, с АКПЖ, однако интерпретация результатов исследования требует осторожности [26, 47, 48].

ЕОК IV (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Отсутствие индукции ЖТ или ФЖ в ходе исследования указывает на благоприятный прогноз, однако прогностическая значимость индукции ЖТ или ФЖ в настоящее время не определена.

- Внутрисердечное ЭФИ не рекомендуется для стратификации риска ВСС у пациентов с СУИQT и при КПЖТ [26, 47, 48].

ЕОК IIIС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Объем ценной диагностической информации, полученной с помощью ЭФИ, существенно варьируется в зависимости от типа и тяжести основного заболевания сердца, наличия или отсутствия спонтанной ЖТ, принимаемых лекарственных препаратов, протокола стимуляции и области стимуляции. Наибольшая частота индукции и воспроизводимость метода отмечена у пациентов, перенесших ИМ. Диагностическая информативность отличается в разных группах пациентов и обычно довольно мала при отсутствии структурной патологии сердца и изменений на ЭКГ [48] и часто дает ложноотрицательные результаты [49]. У пациентов с нормальной функцией ЛЖ и без структурной патологии сердца ЭФИ может спровоцировать неспецифическую тахикардию.

Провокационные пробы в диагностике ЖТА

Активная ортостатическая проба. Оценка динамики интервала QT при регистрации ЭКГ в ходе ортостатической пробы обладает диагностической значимостью, позволяя в ряде случаев выявить лиц, больных СУИQT. После перехода в вертикальное положение отмечается умеренное увеличение частоты синусового ритма, при этом у здоровых пациентов длительность интервала QT уменьшается, а у больных СУИQT (особенно 2 типа) продолжительность интервала QT уменьшается менее существенно, не изменяется или увеличивается. Удлинение QTс в ортостазе >499-500 мс является одним из диагностических критериев [563, 564].

Проба с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле. Наиболее информативна оценка длительности интервала QT в период восстановления. Длительность интервала QTс >445 мс в конце периода восстановления (спустя 4 мин после окончания нагрузки) характерна для больных СУИQT 1 и 2 типов. При этом длительность интервала QTс <460 мс в начале периода восстановления позволяет отличить больных СУИQT 2 типа от больных СУИQT 1 типа. Также величина интервала QTс ≥480 мс

на 4-й мин восстановления после стресс-теста может считаться одним из критериев диагностики врожденного СУИQT (критерий, по значимости сопоставимый с наличием альтернции зубца Т) [565].

Фармакологические провокационные пробы:

Проба с эpineфрином. Позволяет выявить больных СУИQT 1 типа, поскольку при этой форме заболевания при проведении инфузии эpineфрина отмечается парадоксальное увеличение длительности интервала QT. Проба расценивается как положительная при увеличении длительности интервала QT >30 мс на фоне инфузии эpineфрина в дозе до 0,1 мкг/кг в мин. Следует отметить, что правильное измерение длительности QT на фоне инфузии эpineфрина часто затруднено изменениями морфологии зубцов Т, особенно если при этом регистрируются высокоамплитудные волны U. Сопутствующий прием бета-адреноблокаторов (β-АБ) снижает диагностическую значимость пробы. Среди нежелательных реакций, возникающих на фоне инфузии эpineфрина, необходимо упомянуть артериальную гипертензию и индукцию опасных для жизни нарушений ритма.

Проба с #трифосаденином. Для больных СУИQT характерно увеличение продолжительности интервалов QT >410 мс и QTс >490 мс, регистрируемое во время минимальной ЧСС при индуцированной #трифосаденином брадикардии. В настоящее время диагностическая значимость данной пробы изучена на ограниченном количестве пациентов с генетически подтвержденным СУИQT, поэтому интерпретация полученных в ходе исследования результатов требует осторожности. СУИQT следует дифференцировать от других возможных причин синкопальных состояний, учитывая относительно молодой возраст больных, прежде всего от эпилепсии и вазовагальных обмороков, а также от других врожденных ЖНР сердца.

2.5. Иные диагностические исследования

Методы молекулярно-генетической и ДНК-диагностики

- Проведение комплексного генетического анализа на выявление возможных мутаций в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* (СУИQT 1, 2 и 3 типов — наиболее распространенные формы заболевания) рекомендовано всем пациентам, имеющим клинические проявления СУИQT, отягощенный семейный анамнез и удлинение интервала QTс, зарегистрированное на ЭКГ в покое или при проведении провокационных диагностических проб, а также всем пациентам, не имеющим характерных для СУИQT клинических симптомов, при регистрации на ЭКГ удлинения интервала QTс >500 мс при отсутствии других возможных причин удлинения интервала QT [50-52].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Методы молекулярно-генетической диагностики имеют большое значение в диагностике СУИQT и определении прогноза пациентов. При проведении комплексных генетических анализов мутации удаётся обнаружить приблизительно у 75% пациентов, поэтому отрицательный результат генетического анализа не позволяет полностью исключить диагноз СУИQT.

- Проведение комплексного генетического анализа на выявление возможных мутаций в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* рекомендовано пациентам, не имеющим характерных СУИQT-симптомов, при регистрации на ЭКГ удлинения интервала QTc >480 мс при отсутствии других возможных причин удлинения интервала QT [50-52].

ЕОК 1А (УУР С, УДД 5)

- В случае обнаружения у пациента с СУИQT генетической мутации при проведении скрининга, направленного на выявление этой мутации, рекомендовано всем близким родственникам, даже при отсутствии у них характерных для этого заболевания клинических проявлений и изменений ЭКГ для оценки индивидуального прогноза [51].

ЕОК 1аВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Методы молекулярно-генетической диагностики также рекомендованы для диагностики синдрома Бругада, однако генетические мутации у пациента удаётся обнаружить лишь приблизительно в 30% случаев (ген основной субъединицы натриевых каналов *SCN5A*), поэтому отрицательный результат генетического анализа не позволяет полностью исключить диагноз синдрома Бругада. В случае обнаружения у пациента с синдромом Бругада генетической мутации, проведение скрининга, направленного на выявление этой мутации, рекомендовано всем близким родственникам, даже при отсутствии у них характерных для этого заболевания изменений ЭКГ.

- Проведение молекулярно-генетических исследований лицам, имеющим ЭКГ-изменения 2 и 3 типов синдрома Бругада, при отсутствии у них клинических проявлений и отягощённого по ВСС семейного анамнеза в настоящее время не рекомендовано [50-52].

ЕОК 1ПС (УУР С, УДД 5)

- Проведение молекулярно-генетического исследования на обнаружение мутаций в генах *RyR2* и *CASQ2* рекомендовано всем пациентам с КПЖТ и пациентам, клинические проявления которых с большой вероятностью могут быть обусловлены этим заболеванием, особенно при отягощённом семейном анамнезе для стратификации риска [50-52].

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

- В случае обнаружения у пациента патогномной генетической мутации при молекулярно-генетическом исследовании, направленном на выявление этой мутации, всем близким родственникам пациента рекомендовано проведение молекулярно-

генетического скрининга, даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания [50-52].

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с СКИQT рекомендовано проведение комплексного молекулярно-генетического скрининга (выявление наиболее частых мутаций в генах *KCNH2*, *KCNQ1* и *KCNJ2*) для выявления персональных рисков [50-52].

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Следует учитывать низкую чувствительность методов в диагностике заболевания.

- В случае обнаружения у пациента патогномной генетической мутации в генах *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *JUP*, *PKP2* и *TMEM43* проведение скрининга, направленного на выявление этой мутации, рекомендовано всем близким родственникам, даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания [50-52].

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

- Проведение комплексного или целевого генетического скрининга на выявление наиболее частых мутаций в генах *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *JUP*, *PKP2* и *TMEM43* рекомендовано всем пациентам при подозрении на АКПЖ [50-52].

ЕОК 1аС (УУР С, УДД 5)

- Проведение комплексного или целевого генетического скрининга на выявление наиболее частых мутаций в генах *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *JUP*, *PKP2* и *TMEM43* не рекомендовано при низкой вероятности АКПЖ (наличие только одного малого диагностического критерия) [50-52].

ЕОК 1ПС (УУР С, УДД 5)

Патологоанатомическое исследование и молекулярно-генетический анализ у жертв ВСС

- Аутопсия рекомендована для установления причин внезапной смерти и выяснения фактов, является ли ВСС следствием нарушений ритма или других механизмов (к примеру, разрыв аневризмы аорты) [51-53].

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

- Независимо от сроков проведения аутопсии наряду с патологоанатомическим исследованием рекомендовано выполнение патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала сердца, включая исследование меченых блоков поперечных срезов миокарда обоих желудочков, обладающих достаточной репрезентативностью [51-53].

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

- Посмертное исследование образцов крови и других биологических жидкостей для проведения токсикологической и молекулярно-генетической экспертизы рекомендовано во всех случаях необъяснимой ВСС [51-53].

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

- Посмертный молекулярно-генетический анализ для возможной идентификации генов, потенциально ассоциированных с развитием врожденной па-

тологии сердца, следует рассматривать у всех жертв ВСС, для которых вероятно наличие каналопатий или кардиомиопатий [52-54].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Лечение основного заболевания сердца и первичная профилактика внезапной смерти

Важнейшим условием успешного лечения ЖА и предотвращения ВСС является эффективное лечение основного заболевания сердца и сопутствующих заболеваний. ИБС является основной патологией сердца, являющейся причиной ЖТА и ВСС. Лечение основного заболевания, являющегося причиной возникновения ЖТА и ВСС, должно осуществляться в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по рассматриваемым заболеваниям/состояниям.

Лечение ИБС

ОКС и острый ИМ

Частота ЖА при ОКС на госпитальном этапе в последние десятилетия снизилась главным образом за счет ранней и активной реваскуляризации и своевременной адекватной фармакотерапии. Тем не менее у 6% пациентов с ОКС в первые 48 ч с момента появления симптомов развиваются ЖТ или ФЖ, чаще всего до или во время реперфузии. Устранению ЖА в этой ситуации способствуют быстрая и полная реваскуляризация коронарных артерий, нефармакологические вмешательства (кардиоверсия, дефибрилляция, стимуляция и катетерная абляция) и фармакотерапия (антиаритмические и другие препараты) [55-58].

Если на ЭКГ до или сразу после реанимационных мероприятий отмечается подъем сегмента ST, необходима экстренная ангиография и реваскуляризация, как и всем пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST [59]. Однако даже при отсутствии подъема сегмента ST вполне возможно обструктивное или даже тромботическое поражение инфаркт-ассоциированной коронарной артерии, что отмечается в 25-85% случаев [59, 60]. Учитывая высокую распространенность окклюзий коронарных артерий и возможные сложности интерпретации ЭКГ после остановки сердца, следует рассмотреть выполнение коронарной ангиографии всем пациентам, пережившим остановку сердца вне стен лечебного учреждения, сразу после поступления в приемный покой или отделение интенсивной терапии для исключения несердечных причин остановки сердца [61].

В случае ОКС и повторной стойкой и/или гемодинамически значимой ЖТ или ФЖ быстрая и ус-

пешная реваскуляризация имеет ключевое значение для профилактики последующих аритмий и должна выполняться без промедления [55-57].

- Для всех пациентов с болями за грудиной рекомендуется сокращать время между появлением симптомов и первым контактом с врачом, а также от первого контакта с врачом до реперфузии [26, 27, 43, 45, 62, 63].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Рекомендуется обучение и надлежащее оснащение бригад скорой помощи для диагностики ОКС (при необходимости с использованием оборудования для записи ЭКГ и/или телеметрии), а также для предотвращения остановки сердца с помощью основных реанимационных мероприятий и дефибрилляции [64].*

- При развитии клинической смерти рекомендуется выполнять основные и дополнительные реанимационные мероприятия в соответствии с алгоритмами, разработанными Европейским (ERC) и Национальным советом по реанимации (NCP) [26, 27, 43, 45, 62, 65].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

- Экстренная коронарография, при необходимости с реваскуляризацией, рекомендована пациентам с повторными эпизодами ЖТ или ФЖ, когда не удается исключить ишемию миокарда [27, 62, 66].

ЕОК IC (УУР С, УДД 3)

- При ИМ с подъемом сегмента ST рекомендуется экстренная реперфузия для уменьшения ишемического повреждения и электрической нестабильности миокарда [68, 69, 70].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

- Пациентам с ИМ без подъема сегмента ST из группы высокого риска, в т.ч. с угрожающими жизни ЖА, рекомендуется коронарная ангиография и при необходимости коронарная ангиопластика в течение 2 ч после поступления для уменьшения ишемического повреждения и электрической нестабильности миокарда [55, 56].

ЕОК IC (УУР С, УДД 3)

- Для устранения ишемии миокарда, которая может присутствовать у пациентов с повторными эпизодами ЖТ или ФЖ, рекомендуется экстренная реваскуляризация коронарных артерий [55, 56, 59, 60].

ЕОК IC (УУР С, УДД 3)

- Поступление в отделение интенсивной терапии рекомендовано для пациентов, выживших после остановки сердца вне стен лечебного учреждения и находящихся в коматозном состоянии, без ЭКГ-признаков ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ после реанимации [27, 59, 60, 62].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

- У пациентов, выживших после остановки сердца вне стен лечебного учреждения и находящихся в коматозном состоянии, при отсутствии данных за некоронарные причины рекомендовано срочное выполнение

(<2 ч) коронарной ангиографии, особенно у пациентов с нестабильной гемодинамикой [59, 60, 71].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Острая ишемия является причиной электрической нестабильности и провоцирует возникновение ЖА при ОКС [72]. Для уменьшения вероятности ЖТ/ФЖ при ОКС рекомендуется назначение β -АБ в раннем периоде [73, 74]. В некоторых случаях помогает компенсация гипомagneмии и гипокальциемии. Статины уменьшают смертность среди пациентов с ИБС, главным образом за счет предотвращения повторных коронарных событий, и являются частью стандартного лечения таких пациентов [56, 57]. Возникновение ФЖ в раннем периоде (т.е. в течение 48 ч) при ОКС сопровождается пятикратным повышением риска госпитальной смертности [75].

Стратификация риска ВСС в острый период (первые 10 дней) ИМ

Большинство исследований, в которых оценивали целесообразность неинвазивных способов стратификации риска, проводились на пациентах с выраженным снижением ФВ ЛЖ (<40%) или в смешанных группах. Результаты для пациентов с ФВ ЛЖ >40% либо не сообщались, либо подгруппы таких пациентов были настолько малы, что не позволяли выполнить достоверный анализ и интерпретировать полученные данные. В настоящий момент нет достаточно специфичных и чувствительных неинвазивных методов стратификации риска у пациентов, перенесших ИМ и имеющих нормальную ФВ ЛЖ. Есть ограниченные данные, полученные в подгруппах больших исследований, что программируемая желудочковая стимуляция может применяться для стратификации риска после ИМ у пациентов со средней ФВ ЛЖ или ФВ ЛЖ >40% [76-78]. Этот метод сейчас оценивают в рамках продолжающегося исследования PRESERVE-EF по стратификации риска у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ.

- Неинвазивные методы (например, оценка альтернации зубца Т, дисфункции вегетативной системы или сигнал-усредненной ЭКГ) не рекомендуются для стратификации риска в ранний период после ИМ [79, 80].

ЕОК IIIb (УУР С, УДД 2)

- Ранняя (до выписки) оценка ФВ ЛЖ рекомендована всем пациентам, перенесшим острый ИМ [27, 62, 66, 81, 563]

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

- При сниженной ФВ ЛЖ (<35%) рекомендуется повторная оценка через 6-12 нед. после ИМ с целью определения необходимости имплантации ИКД*** для первичной профилактики ВСС [27, 62, 79, 80].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В особых случаях, например, при неполной реваскуляризации, предшествующем нарушении ФВ ЛЖ и появлении аритмии спустя 48 ч от развития

ОКС, можно рассмотреть раннюю (<40 дней) установку ИКД*** или временное (<40 дней) применение носимого ИКД***. При этом следует учитывать тип ЖА (мономорфная, полиморфная, плеоморфная ЖТ или ФЖ), а также длину цикла ЖТ (нестойкие короткие циклы и нестойкие длинные циклы). Если выполняется программируемая стимуляция, дополнительно оценивают индукцию и тип индуцируемой аритмии (мономорфная ЖТ, полиморфная ЖТ, ФЖ) [58, 81, 82].

- Реваскуляризация коронарных артерий рекомендуется для снижения риска ВСС у пациентов с ФЖ и предшествующими ей признаками ишемии миокарда [27, 62, 83, 84].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

АЛЖ. Ишемическая кардиомиопатия. ХСН

Частота развития и тяжесть ЖА возрастают по мере утяжеления сердечной недостаточности (СН), однако прогностическое значение ЖА для оценки риска внезапной смерти пока неясно. Оптимальная медикаментозная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (или ангиотензина II антагонистами при непереносимости иАПФ), β -АБ или антагонистами альдостерона рекомендована пациентам с СН и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤ 35 -40%) для снижения общей смертности и риска ВСС [85-88].

- Хирургическая реконструкция ЛЖ (ХРЛЖ) рекомендована пациентам с ХСН III/IV функционального класса (ФК) по NYHA, большой АЛЖ, большим тромбом, эпизодами тромбоэмболии в анамнезе и при условии, что АЛЖ является причиной аритмии [89-91].

ЕОК IIa (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Цель ХРЛЖ — удаление рубцовой ткани при помощи резекции эндокарда и эндоventрикулярной пластики с нормализацией формы и объема ЛЖ для улучшения диастолической и концентрической систолической функций, исключение зоны риентри, устранение ишемии миокарда, исправление дилатации кольца митрального клапана [89, 90].

3.2. Лечение желудочковых аритмий и профилактика внезапной сердечной смерти

Медикаментозное лечение

При определении лечебного подхода у пациентов с ЖА основываются на наличии или отсутствии структурной патологии сердца. Перечень основных ААП, показания к назначению, дозы и побочные эффекты приведены в Приложении А3. Их использование варьируется в зависимости от задач — купирование приступа ЖТ или профилактическое назначение.

Медикаментозная антиаритмическая терапия (ААТ) желудочковой эктопической активности у пациентов без структурной патологии сердца/дисфункции ЛЖ

- У пациентов без структурной патологии сердца/дисфункции ЛЖ медикаментозное лечение желу-

дочковой эктопической активности не рекомендовано, т.к. у этих пациентов низкий риск ВСС и не требуется её профилактика [103, 106, 567, 568].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. В отсутствие структурной патологии сердца так называемая “идиопатическая” желудочковая эктопическая активность может быть представлена в виде одиночной, парной ЖЭ, пробежек ЖТ, а также аналогичных проявлений желудочковой парасистолы. С позиции риска ВСС пациенты без структурной патологии сердца имеют благоприятный прогноз вне зависимости от вида желудочковой эктопической активности, общего количества ЖЭ в сутки и величины интервала сцепления ЖЭ [92-95].

- У пациентов без структурной патологии сердца/дисфункции 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 ХМЭКГ [92-98].

ЕОК IC (УУР А, УДД 3)

- Для лечения желудочковой эктопической активности у пациентов без структурной патологии сердца/дисфункции ЛЖ рекомендовано назначение β-АБ, блокаторов “медленных” кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце (#верапамила**), а также ААП I и III классов по классификации E. M. Vaughan-Williams в модификации B. N. Singh и D. C. Harrison. (см. Приложение Б) [96, 97, 569, 570].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Наиболее эффективными средствами лечения ЖЭ являются ААП Ic класса (пропафенон**), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотизин и лапаконитина гидробромид**), а также ААП III класса (соталол** и амиодарон**). Перечень препаратов, рекомендованных для лечения ЖА, с указанием их стандартных терапевтических доз представлен в Приложении А3 [96, 98].

- У пациентов без структурной патологии сердца/дисфункции ЛЖ наличие пароксизмов мономорфной ЖТ (идиопатической ЖТ) не увеличивает риск ВСС и не требует её медикаментозной профилактики [94, 99-102].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. С позиции риска ВСС в большинстве случаев пациенты с идиопатическими ЖТ имеют благоприятный прогноз жизни, однако данные аритмии могут сопровождаться выраженными нарушениями системной гемодинамики (обморок, отёк лёгких), а при длительно персистирующем течении — приводить к прогрессирующему снижению сократимости миокарда и развитию тахикардиомиопатии. Эти состояния при отсутствии эффективного антиаритмического

лечения могут представлять опасность для жизни пациентов.

- При наличии ЖТ у пациентов без структурной патологии сердца для профилактики повторного возникновения устойчивых приступов рекомендовано назначение β-АБ, #верапамила**, а также ААП I и III класса [100-104, 571].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Выбор препарата для ААТ с целью профилактики рецидивов ЖТ должен осуществляться с учётом индивидуальных провоцирующих факторов и характерных для разных форм ЖТ изменений ЭКГ. β-АБ являются препаратами выбора при ЖТ, провоцируемых физической нагрузкой. Профилактический приём #верапамила** целесообразен для лечения непароксизмальной ЖТ и предупреждения пароксизмов фасцикулярной левосторонней тахикардии. Наиболее эффективными средствами предупреждения рецидивов пароксизмальной мономорфной ЖТ являются ААП I и III класса. Перечень препаратов, рекомендованных для лечения ЖА, с указанием их стандартных терапевтических доз представлен в Приложении А3, таблица А3.1 [103, 104].

Медикаментозная ААТ желудочковой эктопической активности у пациентов со структурной патологией сердца/дисфункцией ЛЖ

- 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 ХМЭКГ [96, 120, 121, 572].

ЕОК IC (УУР С, УДД 3)

- При наличии желудочковой эктопической активности у пациентов со структурной патологией сердца/дисфункцией ЛЖ повышен риск ВСС и рекомендуется проведение ААТ для её профилактики [103-108, 110-113, 115].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. У пациентов со структурной патологией сердца риск ВСС зависит от характера желудочковой эктопической активности и выраженности дисфункции ЛЖ. Наличие у пациентов со структурным поражением сердца частой ЖЭ (>10 ЖЭ в час), множественных форм желудочковой эктопической активности (парной ЖЭ, пробежек ЖТ) и/или сниженной сократительной функции ЛЖ (значение ФВ ЛЖ <40% по данным ЭхоКГ) сопряжено с повышенным риском ВСС [105-109].

- Для лечения пациентов со структурным поражением миокарда/дисфункцией ЛЖ, имеющих повышенный риск ВСС и нуждающихся в её первичной или вторичной профилактике, рекомендовано назначение препаратов группы β-АБ [105-109].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. β -АБ (предпочтительно селективные β -АБ) должны назначаться с учётом противопоказаний к их применению и возможных побочных эффектов [110–116].

- Применение ААТ (за исключением β -АБ) не рекомендовано для снижения риска ВСС у пациентов со структурной патологией сердца/дисфункцией ЛЖ [117–119, 129, 130].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Использование ААП Ic класса (блокаторы натриевых каналов) и блокаторов “медленных” кальциевых каналов у пациентов со структурной патологией сердца/дисфункцией ЛЖ может приводить к увеличению риска возникновения жизнеугрожающих ЖТА и ВСС, а также прогрессированию явлений СН; а применение ААП III класса (блокаторы калиевых каналов) у таких пациентов не улучшает их прогноз [117–119].

- У пациентов с имплантированными медицинскими изделиями для проведения СРТ, например, ЭКС, имплантируемым для ресинхронизирующей терапии, ИКД***, имплантируемым для СРТ (далее — имплантируемое СРТ-устройство), применение лекарственной ААТ рекомендовано для подавления частой ЖЭ в случаях, когда она приводит к снижению процента навязанного бивентрикулярного ритма ниже рекомендованного уровня [117–119].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Для достижения наилучшего эффекта СРТ необходимо стремиться к максимально высокому проценту навязанного бивентрикулярного ритма. Оптимальным для проведения СРТ считается наличие не <93% бивентрикулярных навязанных комплексов (по данным интеррогирования имплантированных СРТ-устройств или ХМЭКГ) [122–124].

- В качестве средств антиаритмического лечения ЖЭ у пациентов со структурной патологией сердца/дисфункцией ЛЖ рекомендовано назначение β -АБ, соталола**, амиодарона** либо комбинации β -АБ и амиодарона** [115, 125–127, 130, 134, 135].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. β -АБ необходимо рассматривать в качестве основы ААТ ЖА. Соталол** более эффективен, чем β -АБ, подавляет желудочковую эктопическую активность, однако его применение не рекомендовано пациентам, имеющим значения ФВ ЛЖ <20% по ЭхоКГ, гипертрофию миокарда ЛЖ >14 мм по данным ЭхоКГ, а также признаки СН. Амиодарон** в качестве монотерапии и в комбинации с β -АБ представляет собой наиболее эффективный ААП для лечения ЖА у пациентов со структурной патологией сердца. В то же время его применение сопряжено с наиболее высоким риском развития тяжёлых побочных эффектов. Вследствие этого, амиодарон** целесообразно назначать при неэффективности или невозможности применения других ААП. Перечень препаратов, рекомендованных для лечения ЖА, с указанием их стандартных

терапевтических доз представлен в Приложении А3, таблица А3.1 [125–128].

- Не рекомендовано применение ААП I класса и блокаторов “медленных” кальциевых каналов для лечения ЖЭ у пациентов со структурным поражением сердца/дисфункцией ЛЖ [117, 118, 129–132].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. ААП I класса не должны применяться для лечения ЖЭ у пациентов с ИБС, в т.ч. переживших ИМ, а также у пациентов с другими формами сердечной патологии, приводящими к снижению сократительной функции ЛЖ (значения ФВ ЛЖ <40% по данным ЭхоКГ) и/или проявлениям ХСН. Назначение ААП I класса также противопоказано пациентам, имеющим гипертрофию миокарда ЛЖ (толщина миокарда ЛЖ >14 мм по данным ЭхоКГ). Блокаторы “медленных” кальциевых каналов (#верапамил** и дилтиазем**) малоэффективны в лечении ЖА у пациентов со структурным поражением сердца и могут ухудшать прогноз пациентов с дисфункцией ЛЖ и СН.

- Оценку эффективности и безопасности подавления желудочковой эктопической активности при помощи ААТ у пациентов со структурной патологией сердца/дисфункцией ЛЖ рекомендовано проводить под контролем повторного ХМЭКГ, выполненного на фоне приёма ААП в терапевтической дозе в течение времени, достаточного для наступления антиаритмического эффекта назначаемых лекарств [106, 133, 134].

ЕОК IIaC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Титрование β -АБ целесообразно проводить на 3–5 сут. их приёма, соталола** — на 5–7 сут. после назначения препарата, амиодарона** — не ранее, чем через 5 нед. от начала его приёма. Назначение каждого последующего ААП должно проводиться не ранее, чем через 5 периодов полувыведения предыдущего, для амиодарона** — не ранее, чем через 1,5 мес. после его отмены. Для оценки эффективности тестируемых ААП рекомендуется использовать следующие критерии: при приёме ААП в терапевтической дозе регистрируется снижение общего количества ЖЭ более, чем на 50% и/или уменьшение количества часов в сутки, в течение которых регистрировалась ЖЭ более, чем в 2 раза от такового, проводившегося в условиях отсутствия антиаритмического лечения. Параллельно с этим у пациентов должно регистрироваться уменьшение количества парных ЖЭ в 10 раз и более, а также полное устранение пробежек ЖТ.

- Назначение амиодарона** или комбинации амиодарона** с β -АБ рекомендовано при наличии приступов ЖТ/ФЖ у пациентов со структурной патологией сердца или дисфункцией ЛЖ, если они отказываются от имплантации ИКД*** либо эта операция не может быть выполнена по каким-либо другим причинам [140, 141].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. У пациентов, нуждающихся в первичной и вторичной профилактике ВСС, амиодарон** или его комбинированное применение с β -АБ являются единственной лекарственной альтернативой ИКД***, способной предупреждать возникновение ЖТ/ФЖ и увеличивать продолжительность жизни пациентов. Перечень препаратов, рекомендованных для лечения ЖА, с указанием их стандартных терапевтических доз представлен в Приложении А3, таблица А3.1.

- ААП Ib класса (#фенитоин**) рекомендован в качестве средства “второй линии” при частых рецидивах ЖТ/ФЖ у пациентов со структурной патологией сердца и имплантированными ИКД***, при недостаточной эффективности β -АБ, соталола** и амиодарона**, а также при невозможности их приёма в связи с абсолютными противопоказаниями или тяжёлыми побочными эффектами лечения. #Фенитоин** рекомендуется для длительного приёма внутрь в дозах 200-400 мг/сут. (или в дозе 900-1200 мг, разделенной на 3 введения с перерывом в 12 ч (до появления нистагма)). Перечень препаратов, рекомендованных для лечения ЖА, с указанием их стандартных терапевтических доз представлен в Приложении А3 [142-146, 153].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Лечение пациентов с пароксизмами ЖТ/ФЖ должно проводиться параллельно с выявлением и устранением индивидуальных патогенетических факторов, лежащих в основе возникновения аритмических приступов [120, 124, 147, 148, 149].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Потенциальными патогенетическими факторами, провоцирующими возникновение ЖТ, являются аритмогенное действие лекарственных препаратов, электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagneмизм) и острая ишемия миокарда.

Купирование пароксизмов УЖТ

Алгоритм купирования пароксизмов ЖТ представлен в Приложении Б (рис. 1). Дозы препаратов для купирования пароксизмов ЖТ представлены в Приложении А3.

- При остановке кровообращения (ЖТ с отсутствием пульса или ФЖ) рекомендуется незамедлительное проведение комплекса сердечно-легочных реанимационных мероприятий (СЛР) [150-152, 165].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

- При остановке кровообращения (ЖТ с отсутствием пульса или ФЖ) ключевым элементом реанимации (т.е. однозначно рекомендованным) является экстренная электрическая дефибрилляция сердца [150-152].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

- При ФЖ/ЖТ с отсутствием пульса после трех неэффективных разрядов дефибриллятора рекомендовано внутривенное (в/в) болюсное введение амиодарона** 300 мг на фоне продолжения СЛР с целью

повышения эффективности проводимых реанимационных мероприятий и предупреждения немедленных рецидивов ЖТ/ФЖ [150, 153-155, 175].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Введение дополнительных 150 мг амиодарона** рекомендовано после 5 неэффективных разрядов дефибриллятора.

- В/в введение лидокаина** на фоне продолжения СЛР рекомендуется в случае неэффективности дефибрилляции или непрерывного рецидивирования аритмии для повышения шансов купирования ФЖ и предупреждения немедленных рецидивов ЖТ/ФЖ в случае, если амиодарон** недоступен [154-157].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

- В/в введение эпинефрина** 1 мг каждые 3-5 мин после введения первой дозы рекомендовано в ходе оказания СЛР, до восстановления эффективного кровообращения, независимо от ритма, сопровождающего остановку кровообращения, с целью повышения эффективности проводимых реанимационных мероприятий [150, 157-160].

ЕОК IIbA (УУР С, УДД 5)

Комментарии. По данным клинических исследований, применение более высоких доз препарата не обладает преимуществом по сравнению со стандартной дозой 1 мг.

Время введения первой дозы эпинефрина** зависит от сердечного ритма, сопровождающего остановку кровообращения:

- при ритмах, подлежащих дефибрилляции или кардиоверсии, первая доза эпинефрина** вводится после трех неэффективных разрядов дефибриллятора;
- при ритмах, не подлежащих лечению разрядом дефибриллятора (электрохимическая диссоциация и асистолия) первая доза эпинефрина** вводится немедленно после установки в/в доступа.

Введение лекарств не должно прерывать СЛР и задерживать такие вмешательства, как дефибрилляция или кардиоверсия.

- Экстренная электрическая кардиоверсия рекомендована при ЖТ, сопровождающейся острыми нарушениями гемодинамики (симптомная артериальная гипотензия, синкопальное/пресинкопальное состояние, признаки острой ишемии миокарда, отёк лёгких/острая СН) [150, 151].

ЕОК IA (УУР В, УДД 3)

- При оказании неотложной медицинской помощи пароксизмы тахикардии с широкими комплексами QRS рекомендуется расценивать как ЖТ за исключением ситуаций, когда диагноз наджелудочковой тахикардии (НЖТ) не вызывает сомнения [169-172, 574].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Интерпретация тахикардии с широкими комплексами QRS как наджелудочковой только на основании отсутствия острых нарушений гемодинамики

ки является распространённой клинической ошибкой. ААП, используемые для купирования ЖТ, эффективны и при НЖТ, в то время как препараты, применяемые для купирования НЖТ (#верапамил**), могут вызывать снижение АД и приводить к острым нарушениям гемодинамики у пациентов с ЖТ.

- В/в прокаинамида** рекомендуется для купирования пароксизмов ЖТ, протекающих без острых нарушений гемодинамики [171-173].

ЕОК IIaA (УУР В, УДД 2)

- В/в амиодарона** рекомендуется для купирования пароксизмов ЖТ, протекающих без острых нарушений гемодинамики [155, 173-175].

ЕОК IIbВ (УУР В, УДД 2)

- В/в β-АБ (метопролол**, эсмолол) рекомендуется для купирования и предотвращения непрерывного рецидивирования ЖТ/ФЖ, провоцируемой ишемией миокарда [178, 179, 575].

ЕОК IIaВ (УУР А, УДД 1)

- В/в #верапамила** рекомендуется для купирования ЖТ, но только в случае, если диагноз #верапамил-чувствительной ЖТ не вызывает сомнений [178-183].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Особой, не часто встречающейся формой пароксизмальной мономорфной ЖТ является фасцикулярная левожелудочковая тахикардия, в основе которой лежит механизм повторного входа волны возбуждения (риентри) с участием в цепи циркуляции волны возбуждения задне-нижнего разветвления левой ножки пучка Гиса (иногда передне-верхнего разветвления). Комплексы QRS во время пароксизма имеют конфигурацию, характерную для блокады правой ножки пучка Гиса с отклонением электрической оси сердца влево. Участие проксимальных структур системы Гиса-Пуркинье в формировании механизма тахикардии является причиной других ее особенностей: 1) продолжительность комплексов QRS редко превышает 120 мс; 2) пароксизмы могут инициироваться не только желудочковыми, но и предсердными экстрасистолами (предсердными экстрасистолами во время ЭФИ); 3) #верапамил высоко эффективен в купировании этой тахикардии (по этим причинам ее обозначают так же как “#верапамил-чувствительную ЖТ”, а в/в #верапамила служит не только способом устранения пароксизмов, но и своеобразным диагностическим лекарственным тестом, надежно подтверждающим именно такой механизм тахикардии); 4) отчетливый анатомический субстрат ЖТ — задне-нижняя ветвь левой ножки пучка Гиса как участник цепи риентри — зона высокоэффективной катетерной абляции при этой форме тахикардии. Фасцикулярная левожелудочковая тахикардия выявляется, как правило, у молодых лиц, не имеющих признаков органического заболевания сердца, что принципиально отличает их от подавляющего большинства других пациентов с пароксизмами ЖТ

и по тяжести клинических проявлений приступов, и по прогнозу жизни с позиции риска ВСС.

#Верапамил** может вызывать снижение АД и приводить к острым нарушениям гемодинамики, поэтому противопоказан пациентам с другими формами ЖТ.

- В/в #трифосаденина рекомендуется для купирования ЖТ, но только в случае, если диагноз аденозин-чувствительной ЖТ не вызывает сомнений [184-186].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Чувствительной к #трифосаденину является тахикардия, исходящая из выходного тракта ПЖ (ВТПЖ). Для такой тахикардии типичны характерная морфология комплексов QRS на ЭКГ, частота ритма во время тахикардии в пределах от 100 до 150 в мин, непрерывное рецидивирование. Гораздо реже аналогичная форма тахикардии может возникать в выходном тракте ЛЖ (ВТЛЖ). Помимо #трифосаденина, данные формы тахикардии также являются чувствительными и к #верапамилу**.

#Трифосаденин может вызывать снижение АД и приводить к острым нарушениям гемодинамики, а также потенцировать “феномен обкрадывания” и усугублять ишемию миокарда, поэтому противопоказан пациентам с другими формами ЖТ.

Лечение ЖА при ОКС

ЖЭ и НУЖТ часто отмечаются у пациентов с ОКС, особенно во время первичного коронарного вмешательства при ИМ с подъемом сегмента ST (так называемые реперфузионные аритмии). Они редко приводят к нарушению гемодинамики и не требуют специфической терапии. Длительно сохраняющаяся и частая желудочковая эктопия может свидетельствовать о необходимости дальнейшей реваскуляризации (например, повторной ангиографии/чрескожного коронарного вмешательства) [56, 57]. Если НУЖТ сопровождается нарушением гемодинамики, следует рассмотреть назначение амиодарона** (300 мг в/в, струйно) [26]. Повторная стойкая ЖТ, особенно полиморфного характера, или повторная ФЖ могут быть признаком неполной реперфузии или возврата острой ишемии. В таких случаях следует рассмотреть выполнение экстренной коронарографии. Повторная полиморфная ЖТ с переходом в ФЖ может отвечать на терапию β-АБ. Уменьшению числа эпизодов ЖТ или ФЖ также способствует глубокая седация. Для быстрого подавления гемодинамически значимых ЖА можно использовать амиодарон** (150-300 мг в/в, струйно).

- Применение других ААП при ОКС (например, прокаинамид, пропафенон) не рекомендовано [26, 74].

ЕОК IIIA (УУР С, УДД 5)

- С целью профилактики ЖА у пациентов со структурной патологией сердца рекомендуется назначать β-АБ [26, 73, 74, 88, 135, 190].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

- Назначение β-АБ внутрь для профилактики ЖА и ВСС рекомендовано для всех пациентов с ОКС

во время госпитализации и после выписки, при отсутствии противопоказаний [187-189].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 1)

• Лечение β -АБ рекомендовано при повторных эпизодах полиморфной ЖТ [27, 62, 73].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Медикаментозная терапия УЖТ должна быть направлена на максимальную симпатическую блокаду [189-191]. В исследовании MADIT-II у пациентов с ИКД***, получавших максимальные дозы β -АБ, наблюдали существенное уменьшение числа повторных эпизодов ЖТ или ФЖ, требовавших вмешательства ИКД***, по сравнению с пациентами, которые не получали β -АБ [189-191].

Добавление амиодарона** не увеличивало выживаемость в группе комбинированной терапии по сравнению с группой, где пациенты получали только стандартную терапию СН [189-191]. Лечение амиодароном** в сочетании с β -АБ сопровождалось существенным уменьшением риска срабатываний ИКД*** по сравнению с монотерапией β -АБ и с монотерапией соталолом. Однако в группе соталолола и в группе комбинированной терапии амиодароном** и β -АБ была выше частота отмены препаратов. Так, частота отмены исследуемого препарата через 1 год от начала лечения составила 18,2% для амиодарона**, 23,5% для соталолола и 5,3% для β -АБ. В исследовании SCD-HeFT пациенты с дисфункцией ЛЖ и СН ФК II или III по NYHA получали стандартную терапию СН, стандартную терапию СН в сочетании с амиодароном** или стандартную терапию СН в сочетании с одноканальным ИКД*** [118, 127].

• Применение амиодарона** рекомендовано для устранения симптомов ЖА у пациентов после ИМ, однако такая терапия не влияет на показатели смертности [27, 62, 125, 126].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

• В/в амиодарона** рекомендовано для лечения полиморфной ЖТ, ассоциированной с ОКС [121, 125, 137, 140].

ЕОК IC (УУР С, УДД 2)

• Коррекция нарушений электролитного баланса рекомендована пациентам с повторными эпизодами ЖТ или ФЖ для купирования и профилактики приступов аритмии [147, 190, 192].

ЕОК IC (УУР С, УДД 2)

• В/в лидокаина** рекомендовано для лечения повторных эпизодов стойкой ЖТ или ФЖ, не отвечающей на терапию β -АБ или амиодароном**, а также при наличии противопоказаний к лечению амиодароном** [155, 194, 569].

ЕОК IIbC (УУР А, УДД 2)

Немедикаментозные методы лечения ЖТ

Электрическая дефибрилляция. Электрическая стимуляция

• Экстренная электрическая кардиоверсия или дефибрилляция рекомендована пациентам с УЖТ

или ФЖ для купирования приступа аритмии [27, 62, 150-152, 194].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Если остановка сердца произошла в лечебном учреждении, необходимо сразу выполнить дефибрилляцию, поскольку в этом случае выше вероятность того, что причиной остановки сердца была стойкая ЖТА. При этом дефибрилляцию начинают с максимальной мощности. Для лечебных учреждений самым удобным вариантом являются полуавтоматические дефибрилляторы. В/в амиодарона** повышает эффективность дефибрилляции и/или предотвращает повторные эпизоды ЖТ или ФЖ в острых случаях.

• Электрическая кардиоверсия рекомендована пациентам с мономорфной ЖТ и нестабильной гемодинамикой для купирования приступа аритмии и восстановления эффективной сердечной деятельности [150-152, 192-194].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

• Электрическая кардиоверсия рекомендуется для купирования пароксизма ЖТ, не сопровождающегося острыми нарушениями гемодинамики, при неэффективности ААТ, противопоказаниях к их применению, а также в случае, если лечащий врач и пациент отдают предпочтение этому способу восстановления ритма [26, 27, 57, 65, 195].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

• Учащающая стимуляция желудочков рекомендована для купирования мономорфной ЖТ и ТЖ и восстановления эффективной сердечной деятельности [196-199].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Кратковременная “залповая” стимуляция желудочков “пачками” из 8-10 импульсов с частотой, превышающей частоту ЖТ (burstpacing), для купирования мономорфной ЖТ может быть проведена с использованием системы временной трансвенозной стимуляции сердца (при наличии центрального венозного доступа) либо с помощью имплантированных устройств (ЭКС***, ИКД***, имплантируемых СРТ-устройств). Данный метод неэффективен для купирования ФЖ и полиморфной ЖТ типа torsade de pointes.

• Трансвенозная катетерная учащающая стимуляция по типу “овердрайв” рекомендована в том случае, если возникают частые повторные эпизоды ЖТ, несмотря на лечение ААП, а катетерная абляция у данного пациента невозможна [196-199].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

• Временная трансвенозная стимуляция рекомендована пациентам с симптомами синусовой брадикардии для профилактики возникновения ЖТ/ФЖ, несмотря на лечение препаратами с положительным хронотропным эффектом [27, 57, 62].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Временная трансвенозная стимуляция рекомендована пациентам с симптомами тяжелой АВ-

блокады без стабильного замещающего ритма для профилактики возникновения ЖТ/ФЖ [27, 57, 62].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Хирургическое лечение ЖТ

Хирургические методы в первую очередь показаны пациентам, идущим на операцию на открытом сердце, а также пациентам, у которых другие способы лечения не дали должного результата. К хирургическим методам лечения ЖНР относятся абляция и резекция эндокарда. Хирургическая абляция может выполняться эндокардиально и эпикардиально током высокой частоты (РЧА) или с помощью низких температур (так называемая криоабляция). Локализация зон ЖА должна быть выявлена с помощью ЭФИ до операции и уточнена при проведении картирования во время операции на открытом сердце.

- Хирургическая абляция, выполняемая в специализированных центрах с обязательным электрофизиологическим картированием до и после операции, рекомендована пациентам с рефрактерной ЖТ, не отвечающей на терапию ААП, при неуспешной попытке катетерной абляции для купирования и профилактики возникновения ЖТ/ФЖ [202-206].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Основные техники хирургической абляции легли в основу методик катетерной абляции, включая относительно новую технику модификации субстрата [206-208].

- Эндокардэктомия во время ХРЛЖ рекомендована пациентам с постинфарктной АЛЖ, у которых диагностирована ЖТ для купирования и профилактики возникновения ЖТ/ФЖ [200, 201, 205, 206].

ЕОК IIa (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Резекция эндокарда показана пациентам, направленным на операцию ХРЛЖ, у которых диагностирована ЖТ с помощью внутрисердечного ЭФИ на дооперационном этапе, а также остальным пациентам с АЛЖ, которым не проводилось ЭФИ, ввиду того что риск развития ЖТ у пациентов с постинфарктной АЛЖ составляет 50%.

- Пациентам после операции ХРЛЖ с индуцируемой ЖТ рекомендована установка ИКД*** в раннем периоде для купирования эпизодов ЖТ/ФЖ после операции [91, 201, 202].

ЕОК IIb (УУР А, УДД 2)

Комментарии. В ряде случаев после субтотальной эндокардэктомии и/или абляции при внутрисердечном ЭФИ документируется рецидив ЖТ у 2,5-20% пациентов, часто в первые 90 дней [201, 202].

Антиаритмические устройства. ИКД***

ИКД*** — устройство, предназначенное для прерывания жизнеугрожающих аритмий с целью предотвращения ВСС [203]. Применение ИКД*** в профилактике ВСС основано на аритмическом механизме развития ВСС. Восстановление синусового (или подлежащего) ритма происходит с помощью

нанесения электрического разряда в несколько десятков джоулей, либо пачек электрических стимулов, которые являются безболезненными для пациента и энергетически менее затратными. ИКД*** следует рассматривать как основное средство первичной и вторичной профилактики ВСС [204, 208]. Имплантация обычно проводится под местной анестезией.

Показания и противопоказания к имплантации ИКД ИКД с целью вторичной профилактики ВСС

- Имплантация ИКД*** рекомендована пациентам с документированной ФЖ или ЖТ с выраженными изменениями гемодинамики, при условии отсутствия преходящих причин их развития и после 48 ч от момента развития ИМ. Пациенты должны получать оптимальную медикаментозную терапию [27, 212, 213].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

- Имплантация ИКД*** или временное применение наружного ИКД*** рекомендованы в течение 40 дней после ИМ у отдельных пациентов (при неполной реваскуляризации, предшествующей дисфункции и снижении ФВ ЛЖ, появлении аритмий после 48 ч от возникновения ОКС, полиморфной ЖТ или ФЖ) [209-211].

ЕОК IIb (УУР В, УДД 3)

- Имплантация ИКД*** рекомендована пациентам с УЖТ, при умеренно выраженной дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ <45%), вне зависимости от возможности выполнения катетерной абляции и результатов процедуры [124, 129, 138, 139, 570].

ЕОК нет (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Имплантация ИКД*** пациентам с УЖТ сопровождается увеличением выживаемости по сравнению с ААТ. На сегодняшний день нет исследований, в которых бы сравнивали результаты ИКД***-терапии и катетерной абляции без ИКД*** у пациентов с УЖТ. Учитывая небольшой объем данных и высокую частоту рецидивов УЖТ после катетерной абляции, установка ИКД*** целесообразна всем пациентам с дисфункцией ЛЖ (ФВ <45%) и УЖТ.

- Имплантация ИКД*** рекомендована пациентам с НУЖТ, вследствие перенесенного ИМ, с дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) и индуцируемой УЖТ или ФЖ при проведении ЭФИ [214-216].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Первичная профилактика ВСС и ЖТ

В рандомизированных исследованиях и мета-анализах было продемонстрировано, что риск ВСС связан с нарушением функции ЛЖ, а использование ИКД*** в качестве средства первичной профилактики ВСС значительно влияет на уровень смертности данной категории пациентов как с ишемической, так и с неишемической ее природой [58, 82, 127, 215-223].

Для всех показаний к применению ИКД*** решение в пользу последних принимается только в случае,

когда прогнозируемая продолжительность жизни пациента превышает 1 год. Необходимость в адекватной реваскуляризации миокарда, наряду со стремлением радикального устранения аритмии, являются приоритетными по отношению к применению ИКД***-терапии.

- Имплантация ИКД*** для первичной профилактики ВСС не рекомендована в течение 40 дней после ИМ [27, 58, 62, 82].

ЕОК IA (УУР В, УДД 2)

- Имплантация ИКД*** рекомендована для уменьшения риска ВСС пациентам с дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) и СН (II или III ФК по NYHA), вследствие перенесенного не менее чем 40 дней назад ИМ [124, 129, 138, 139, 570].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

- Имплантация ИКД*** рекомендована у пациентов с кардиомиопатией неишемического генеза, дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) и СН, II или III ФК по NYHA [127, 216-218, 232].

ЕОК IB (УУР В, УДД 1)

- Имплантация ИКД*** рекомендована для профилактики ВСС у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца вне лечебного учреждения [225-227].

ЕОК IIaC (УУР А, УДД 2)

Состояния, при которых ИКД-терапия не показана или противопоказана:

- прогнозируемый срок жизни пациентов с удовлетворительным функциональным статусом не превышает 1 год, даже если они имеют показания, соответствующие 1-5 УДД;

- пациентам, страдающим непрерывно-рецидивирующими ЖТ или ФЖ;

- пациентам с выраженными психическими заболеваниями, которые могут быть усугублены имплантацией прибора или препятствовать систематическому наблюдению;

- пациентам с ХСН IV ФК (NYHA), рефрактерной к лекарственной терапии, когда они не являются кандидатами на трансплантацию сердца;

- пациентам с обмороками неясного генеза без индуцируемых ЖТА и без структурной патологии сердца;

- в случаях, когда ЖТ или ФЖ являются устраняемыми радикально, хирургически или с помощью катетерной абляции: аритмии, связанные с синдромом WPW, тахикардии из выводного тракта желудочков, фасцикулярные и идиопатические ЖТ, при отсутствии структурной патологии сердца;

- пациентам, у которых эпизод ЖТА возник вследствие преходящих или обратимых расстройств (например, острый ИМ, нарушение электролитного баланса, побочные эффекты медикаментов, травма), когда коррекция расстройства возможна и может значительно снизить риск повторного возникновения аритмии.

СРТ у пациентов с ХСН для снижения риска ВСС. Комбинированные СРТ-Д (дефибриллятор) устройства

Эффективность СРТ продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях и мета-анализах при кардиомиопатии как ишемического, так и неишемического генеза [127, 265-271]. Данные европейского обзорного регистра свидетельствуют о более низкой смертности у пациентов с комбинированными устройствами СРТ-Д*** [272]. Более дорогие и сложные комбинированные системы в большей мере следует предпочесть у пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике, или первичной профилактике внезапной смерти при отсутствии выраженной коморбидности и в относительно молодом возрасте [228]. Имплантация СРТ обычно проводится под местной анестезией.

- Имплантация СРТ-устройств рекомендована для симптомных пациентов с ХСН, синусовым ритмом и морфологией QRS с БЛНПГ, длительностью QRS ≥ 150 мс, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, на фоне оптимальной медикаментозной терапии, с целью уменьшения симптоматики, снижения морбидности и риска смерти [127, 265, 266, 277-278].

ЕОК IA (УУР В, УДД 2)

- Имплантация СРТ-устройств рекомендована для симптомных пациентов с ХСН, синусовым ритмом и QRS-морфологией БЛНПГ, длительностью QRS 130-149 мс, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, на фоне оптимальной медикаментозной терапии, с целью уменьшения симптоматики, снижения морбидности и риска смерти [277, 279].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

- Имплантация СРТ-устройств рекомендована для симптомных пациентов с ХСН, синусовым ритмом и QRS-морфологией, не соответствующей БЛНПГ, длительностью QRS ≥ 150 мс, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, на фоне оптимальной медикаментозной терапии, с целью уменьшения симптоматики, снижения морбидности и риска смерти [277, 278].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

- Имплантация СРТ-устройств рекомендована для симптомных пациентов с ХСН, синусовым ритмом и QRS-морфологией, не соответствующей БЛНПГ, длительностью QRS 130-149 мс, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, на фоне оптимальной медикаментозной терапии, с целью уменьшения симптоматики, снижения морбидности и риска смерти [278, 279].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 3)

- Имплантация СРТ-устройств не рекомендована для пациентов с ХСН и длительностью QRS < 130 мс [279-281].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)

- Имплантация СРТ-устройств рекомендована для пациентов с ХСН, III-IV ФК по NYHA, длительностью QRS ≥ 130 мс, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, с ФП на фоне оптимальной медикаментозной терапии, с целью

уменьшения симптоматики, снижения морбидности и риска смерти. Пациентам должна быть обеспечена постоянная бивентрикулярная стимуляция с эффективным захватом желудочков [282–286].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 1)

- Пациентам с СРТ-устройствами и ФП, в случае неэффективной бивентрикулярной стимуляции, рекомендовано создание блокады сердца с помощью катетерной абляции АВ-узла [123, 285, 287–290].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 3)

- Имплантация СРТ-устройств рекомендована для пациентов с ФП, неконтролируемой частотой желудочкового ритма, кандидатов на создание блокады сердца с помощью катетерной абляции АВ-узла [291–295].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 3)

- Имплантация СРТ-устройств рекомендована для симптомных пациентов с ХСН, ФВ ЛЖ <40%, которые имеют показания к постоянной желудочковой стимуляции, вследствие брадикардии, с целью уменьшения симптоматики и снижения морбидности [282, 287, 296, 297].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

- Имплантация СРТ-устройств рекомендована в качестве замены имеющегося ЭКС*** или ИКД***, для пациентов с ФВ ЛЖ <40%, которые нуждаются в постоянной желудочковой стимуляции, с прогрессивным ухудшением состояния, вследствие прогрессирования ХСН, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию [298–307].

ЕОК IА (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Решение вопроса о выборе типа устройства СРТ-ЭКС*** или СРТ-Д*** должно основываться на существующих показаниях для проведения ИКД***-терапии и детальном обсуждении данного вопроса с пациентом и его родственниками, с учетом пользы от имплантации СРТ-ИКД*** и возможных осложнений, последствий, связанных с необходимостью изменения жизненного уклада, ситуаций, требующих деактивации СРТ***-ИКД***, а также возможности наблюдения за пациентом в течение длительного периода времени.

Подкожный ИКД

Сложности применения эндокардиальных электродов у некоторых пациентов привели к появлению подкожного дефибриллятора с одним или двумя электродами, которые имплантируются подкожно, вне грудной полости. Электрический разряд наносится между корпусом устройства и длинной спиралью на дистальной части электрода в ПЖ [308]. Результаты немногочисленных исследований показывают, что подкожные дефибрилляторы могут предотвращать внезапную смерть [309–311]. Подкожные ИКД можно использовать для первичной профилактики ВСС, однако на сегодняшний день нет долгосрочных исследований с большой выборкой таких пациентов и соответствующие эффекты применения

подкожных ИКД еще не описаны [310, 312]. К настоящему времени продолжаются проспективные рандомизированные исследования, в которых проводится сравнение эффективности и осложнений у пациентов с подкожными и стандартными ИКД.

- Имплантация подкожного дефибриллятора рекомендована в качестве альтернативы дефибриллятору с эндокардиальными электродами у пациентов с показаниями к ИКД в тех случаях, когда не требуются антибрадикардическая стимуляция, СРТ и антитахикардическая стимуляция [309–314].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 3)

- Имплантация подкожного дефибриллятора рекомендована в качестве альтернативы дефибриллятору с эндокардиальными электродами при осложненном венозном доступе, при инфекционных осложнениях, связанных с предыдущим устройством, во всех случаях, когда применение эндокардиальных электродов невозможно, нецелесообразно или потенциально опасно [309–314].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Ведение пациентов с имплантированным ИКД***

- Обсуждение возможного изменения уклада жизни в связи с имплантацией ИКД*** рекомендовано для всех пациентов, кому показана ИКД***-терапия [322–324].

ЕОК IС (УУР С, УДД 4)

- Оценка психического состояния и лечение психических расстройств рекомендовано всем пациентам с частыми срабатываниями ИКД*** [63, 322, 323].

ЕОК IС (УУР А, УДД 2)

- Возможность деактивации ИКД*** во время критических периодов течения болезни и при терминальном состоянии рекомендуется рассмотреть еще до имплантации ИКД*** [324, 325].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Необходимость в деактивации ИКД*** рекомендуется коллективно рассмотреть при значительном ухудшении состояния пациента и в терминальной стадии заболевания [324, 325].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Программирование ИКД*** рекомендуется осуществлять таким образом, чтобы свести к минимуму вероятность необоснованных срабатываний ИКД*** [326–330].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

- Программирование ИКД*** рекомендуется осуществлять таким образом, чтобы по возможности заменить высоковольтные разряды на антитахикардическую стимуляцию при купировании аритмий без ущерба для безопасности пациента [326–330].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

- Перепрограммирование ранее установленного ИКД*** рекомендовано в случае частых неадекватных срабатываний устройства [27, 62, 328].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Интервенционные методы лечения. Катетерная абляция

Катетерная абляция у пациентов без структурной патологии сердца

Область ВТПЖ и ВТЛЖ часто является источником идиопатических ЖТ и ЖЭ [331-334]. В 70% случаев это ВТПЖ, в остальных случаях — синусы Вальсальвы, ВТЛЖ, большая вена сердца, эпикардальные зоны, аорто-митральное соединение, реже проксимальный отдел легочной артерии непосредственно над пульмональным клапаном [335-344]. Идиопатическая очаговая ЖТ из выводного тракта обычно возникает у пациентов без структурной патологии сердца, однако у некоторых пациентов были выявлены незначительные изменения по данным МРТ. Идиопатическая ЖТ из выводного тракта обычно имеет доброкачественный характер, но в некоторых случаях возможна злокачественная ЖТ [345-350]. Очень редко наблюдают сочетание нескольких различных морфологий ЖТ, что может указывать на наличие рубцового субстрата ЖТ, как, например, при АКПЖ.

При РЧА применяется активационное картирование и/или картирование на фоне стимуляции в различных точках во время ЭФИ, начиная с ВТПЖ (включая область над клапаном легочной артерии), затем в коронарном синусе, в синусах аортального клапана и заканчивая эндокардиальной частью ВТЛЖ. Если абляция в точке ранней желудочковой активации не позволяет устранить клиническую аритмию, следует рассмотреть выполнение эпикардального картирования. РЧА обычно выполняется под местной анестезией, перикардальный доступ осуществляется под интубационным наркозом.

ЖТ из выходного отдела сердца

- Выполнение катетерной абляции ЖТ/ЖЭ из области ВТПЖ рекомендовано при наличии симптомов и/или в случае неэффективности ААТ (к примеру, β -АБ), а также у пациентов с нарушением систолической функции ЛЖ на фоне частой ЖТ/ЖЭ [94, 98, 351, 571].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Пациентам с ЖТ-ВТПЖ/ЖЭ рекомендована катетерная абляция в качестве метода первого выбора, тогда как при ЖТ-ВТЛЖ/ЖЭ ее выполнение следует рассматривать только при отсутствии эффекта ААТ.

- Лечение ААП Ic класса (блокаторы натриевых каналов) рекомендовано при наличии симптомов пациентам с ЖТ из ВТЛЖ, области аортального клапана или эпикардальной ЖТ/ЖЭ [120, 339, 342, 378, 421, 572].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Выполнение опытными специалистами катетерной абляции для лечения ЖТ/ЖЭ из ВТЛЖ, области аортального клапана или эпикардальной ЖТ/

ЖЭ рекомендовано у симптомных пациентов при неэффективности приема ≥ 1 ААП Ic класса, а также при нежелании пациентов находиться на долгосрочной ААТ [120, 339, 342, 378, 421, 572].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

- Катетерная абляция для лечения ЖТ/ЖЭ из синусов Вальсальвы рекомендована только при неэффективности медикаментозной терапии ААП Ic класса [120, 339, 342, 378, 421, 572, 573].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Эпикардальный подход для абляции ЖТ/ЖЭ рекомендован только после неэффективной эндокардиальной абляции выходного тракта [336, 337, 355, 410, 439, 441].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Большинство очаговых эпикардальных ЖТ возникают в непосредственной близости от больших сердечных вен или коронарных артерий, и главным риском такой процедуры является повреждение коронарной артерии [354-356]. Успешная абляция ЖТ из области легочной артерии описана только в единичных случаях или в небольших сериях наблюдений [350, 353, 357].

Идиопатическая левожелудочковая тахикардия

Чаше всего встречается фасцикулярная ЖТ с локализацией цепи риентри в области разветвлений задней ветви левой ножки пучка Гиса ($>90\%$), изредка — передней ветви, которая развивается главным образом у молодых людей без структурной патологии сердца [358]. Методом первого выбора для лечения таких пациентов в специализированных центрах является катетерная абляция, поскольку заболевание встречается в основном у лиц молодого возраста, и длительное медикаментозное лечение в этом случае неэффективно [103, 359-362]. Частота рецидивов тахикардии после успешной абляции колеблется от 0 до 20% [180, 363-367]. ЖТ с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса обычно наблюдается у пациентов с ранее существовавшими нарушениями внутрижелудочкового проведения, включая удлинение интервала Н-V и блокаду ножки пучка Гиса [368-370]. Такая тахикардия хорошо поддается лечению с помощью катетерной абляции, по крайней мере в специализированных центрах. Чаше всего выполняют абляцию правой ножки, реже левой ножки пучка Гиса, результатом чего является отсутствие индуцируемой ЖТ и, по сути, полное излечение от ЖТ [370, 371].

ЖТ из папиллярных мышц

- Если лечение ЖТ/ЖЭ из области папиллярных мышц ААП Ic класса и/или β -АБ оказалось неуспешным, рекомендована катетерная абляция, которая обычно дает нужный эффект [373-378].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. У небольшого числа пациентов идиопатическая ЖТ или ЖЭ могут возникать в области папиллярных мышц ПЖ или ЛЖ [372-374]. Для ЖТ, ис-

точником которой является задняя папиллярная мышца ЛЖ, характерна морфология по типу БЛНПГ, смещение оси QRS вверх вправо или влево и длительность QRS >150 мс. Однако при картировании и выполнении аблации в зоне папиллярных мышц достаточно сложно достичь стабильного положения катетера, в связи с чем рекомендуется транссептальный доступ в ряде случаев и контроль с помощью внутрисердечной ЭхоКГ. Успешная аблация может осложняться митральной регургитацией, которая, однако, встречается редко.

ЖТ из области кольца митрального или трехстворчатого клапана

- При отсутствии эффекта от лечения ЖТ/ЖЭ из области кольца митрального или трехстворчатого клапана ААП Ic класса и/или β-АБ рекомендована катетерная аблация (в специализированных центрах) [339, 373–375, 378].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Около 5% всех идиопатических ЖТ и ЖЭ возникают в области кольца митрального клапана [375–377]. Для них характерна морфология блокады правой ножки пучка Гиса, персистирующая волна S в отведении V6 и расположение переходной зоны в отведении V1, а в некоторых случаях и между отведениями V1 и V2. Порядка 8% всех идиопатических ЖТ и ЖЭ возникают в области кольца трехстворчатого клапана. В этом случае отмечают морфологию блокады левой ножки и отклонение оси QRS влево.

Идиопатическая ФЖ

- Имплантация ИКД*** рекомендована пациентам, пережившим эпизод идиопатической ФЖ для лечения ЖТ/ФЖ и профилактики ВСС [13, 62, 379, 380, 433, 489, 532, 537, 541].

ЕОК IB (УУР В, УДД 3)

- При наличии рецидивирующей ЖЭ-индуцированной ФЖ и показаний к ИКД***-терапии рекомендовано для лечения ЖТ/ФЖ и профилактики ВСС выполнение катетерной аблации опытными специалистами [382, 383].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

- При наличии ЖЭ, являющейся причиной электрического шторма, для лечения ЖТ/ФЖ и профилактики ВСС рекомендовано выполнение катетерной аблации опытными специалистами [29, 179, 199, 385].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

Катетерная аблация у пациентов со структурной патологией сердца/дисфункцией ЛЖ

У пациентов с дисфункцией ЛЖ и стойкой ЖТ патофизиологический механизм аритмии во многих случаях заключается в формировании круга риентри на фоне рубцовых изменений, и целью аблации является критический перешеек в области этого круга. ЖТ у таких пациентов чаще всего имеет мономорфный характер. В настоящее время нет единого мнения о выборе критериев эффективности процедуры. Более предпочтительной конечной точкой может

быть отсутствие любых индуцируемых ЖТ. В случае развития электрического шторма выполнение катетерной аблации может способствовать его прекращению, а также снизить частоту повторных эпизодов по сравнению с медикаментозной терапией [384].

В целом, успех процедуры в каждом конкретном случае зависит от размеров постинфарктного рубца, который можно оценить по областям низкого вольтажа при электроанатомическом картировании [385]. Необходимым условием является выполнение аблации бригадой опытного специализированного центра [386].

- Выполнение неотложной катетерной аблации в специализированных и опытных центрах рекомендовано пациентам с непрерывной ЖТ или электрическим штормом, приводящим к повторному нанесению шоков ИКД*** [384–386].

ЕОК IB (УУР С, УДД 4)

- Назначение амиодарона** или катетерная аблация рекомендованы пациентам с повторными шоками ИКД*** вследствие УЖТ [135, 143, 154, 179, 387–389].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

- Рекомендовано назначение амиодарона** или выполнения катетерной аблации после регистрации первого эпизода УЖТ у пациентов с ИКД*** [127, 135, 138, 388–390].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

- У пациентов с дисфункцией ЛЖ, направленных на катетерную аблацию ЖА, препроцедурная или внутривидеокардиальная визуализация рекомендуется для исключения тромбоза полостей сердца [391–396].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

- У пациентов с неишемической или ишемической кардиомиопатиями, направленных на катетерную аблацию ЖТ, рекомендована МРТ-визуализация миокарда для повышения эффективности вмешательства и снижения вероятности рецидивов ЖТ [396–405].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

- У пациентов с рубец-ассоциированной ЖТ рекомендована аблация субстрата для повышения эффективности вмешательства и снижения вероятности рецидивов ЖТ [410, 411].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

- Рекомендовано мультиэлектродное картирование высокой плотности для более полной характеристики аритмогенной ткани во время катетерной аблации рубец-ассоциированной ЖТ для повышения эффективности вмешательства и снижения вероятности рецидивов ЖТ [412–414].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

ЖЭ у пациентов со структурной патологией сердца/дисфункцией ЛЖ

- У пациентов со структурной патологией сердца/дисфункцией ЛЖ с частой симптомной ЖЭ или

НУЖТ рекомендовано выполнение катетерной абляции [415, 420-422].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

• При наличии дисфункции ЛЖ, ассоциированной с ЖЭ, рекомендовано проведение катетерной абляции [420-422].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

Иные виды лечения ЖТА и внезапной смерти

Нейромодуляция

Модуляция активности вегетативной нервной системы (нейромодуляция) для профилактики аритмий является новым терапевтическим подходом. Хотя автономная модуляция имеет доказанную эффективность для определенных состояний (таких как СУИQT, КПЖТ), существуют ограничения доказательства применения таких методов лечения у более широкой группы пациентов с ЖА.

В настоящее время существуют ограниченные данные о роли стимуляции блуждающего нерва и стимуляции спинного мозга для профилактики ЖА и ВСС у людей, и, таким образом, показания к применению нейромодуляции ограничены [62].

• У пациентов с электрическим штормом с ЖТ/ФЖ, у которых β-АБ, другие ААП и катетерная абляция неэффективны, непереносимы или невозможны к применению, рекомендуется выполнение симпатической денервации сердца для купирования аритмии и снижения вероятности рецидивов ЖТ.

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Для электрического шторма вследствие ЖТ/ФЖ, рефрактерного к лечению методом катетерной абляции, показана эффективность симпатической денервации сердца в нескольких небольших наблюдательных исследованиях и в одном рандомизированном контролируемом исследовании [423] в виде уменьшения нагрузки аритмией [424, 426]. Предполагается, что билатеральная симпатическая денервация сердца может быть более эффективной. Денервация почечных артерий была предложена как метод лечения ЖА у пациентов с ЖТ, рефрактерными к ААП и катетерной абляции, а также у пациентов с противопоказаниями к катетеризации сердца.

Профилактика внезапной смерти после трансплантации сердца

Развитие патологических процессов в пересаженном сердце может привести к повышенному риску ВСС у некоторых пациентов; при этом риск составляет от 10% до 35% в наблюдательных исследованиях [426, 427]. Как реакция отторжения, так и снижение ФВ ЛЖ являются предикторами ВСС. Механизмы, лежащие в основе ВСС у пациентов с пересадкой сердца, включают в себя повреждение проводящей системы сердца, ЖА вследствие васкулопатии коронарных артерий или во время эпизодов острого отторжения.

• У пациентов с трансплантированным сердцем и тяжелой васкулопатией аллографта со снижением

ФВ ЛЖ для профилактики ВСС рекомендуется имплантация ИКД***, если ожидаемая продолжительность жизни >1 года.

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. В нескольких небольших наблюдательных исследованиях, в которых оценивалась частота адекватного срабатывания ИКД***, было показано, что наличие ИКД*** может быть целесообразно у некоторых категорий пациентов. В частности, у пациентов с выраженной васкулопатией аллографта, необъяснимыми обмороками, выраженной дисфункцией ЛЖ [428-430]. Показания к вторичной профилактике ВСС путем имплантации ИКД*** такие же, как для других пациентов [62].

3.3. Лечение желудочковых тахикардий и профилактика внезапной смерти в отдельных группах

Общий алгоритм лечения ЖА при ИБС и неишемической кардиомиопатии представлен в Приложении Б (рис. 2).

АКПЖ

• Пациентам с АКПЖ для профилактики ВСС рекомендуют воздержаться от участия в соревновательных видах спорта [426].

ЕОК IC (УУР С, УДД 3)

Комментарии. Под соревновательными видами спорта подразумевают любительскую или профессиональную спортивную деятельность на регулярной основе с участием в организованных соревнованиях.

• β-АБ в максимально переносимой дозе рекомендованы в качестве терапии первой линии пациентам с АКПЖ для устранения симптомов у пациентов с частой ЖЭ и НУЖТ [27, 345].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Имплантация ИКД*** для вторичной профилактики ВСС рекомендована пациентам с АКПЖ с ВОС в анамнезе и ЖТ с нарушениями гемодинамики [432-434].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

• Для устранения симптомов у пациентов АКПЖ с частой ЖЭ и НУЖТ, которые не переносят β-АБ или имеют противопоказания к ним, рекомендовано назначение амиодарона** [433-435].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

• Выполнение катетерной абляции рекомендовано в специализированном центре у пациентов АКПЖ с частой симптомной ЖЭ/ЖТ, не отвечающей на медикаментозную терапию, в целях устранения симптомов и предотвращения срабатываний ИКД*** [435-440].

ЕОК IB (УУР С, УДД 3)

• Рекомендована имплантация ИКД*** у пациентов с АКПЖ и УЖТ без выраженных нарушений гемодинамики, с учетом рисков ИКД*** (включая риск отдаленных осложнений) и пользы такой терапии для пациента [231-233].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 1)

• Имплантация ИКД*** рекомендована у взрослых пациентов с АКПЖ с одним или более факторами риска (ФР) ЖА при ожидаемой продолжительности жизни свыше одного года, после тщательного обследования, с учетом риска отдаленных осложнений, а также влияния ИКД*** на образ жизни, социально-экономический статус и психическое здоровье пациента [27].

ЕОК ПЬС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. К ФР относят необъяснимые обмороки, частые эпизоды НУЖТ, семейный анамнез внезапной смерти в молодом возрасте, тяжелое поражение ПЖ, выраженное расширение QRS, наличие позднего гадолиниевого усиления при МРТ (в т.ч. с вовлечением ЛЖ), дисфункцию ЛЖ, индукцию ЖТ во время ЭФИ.

• Для стратификации риска ВСС рекомендовано выполнение эндокардиального ЭФИ с программированной стимуляцией желудочка [30, 48, 76, 134, 442, 444, 500].

ЕОК ПЬС (УУР А, УДД 2)

Наследственные первичные аритмии СУИQT

Средний возраст манифестации клинических проявлений — 14 лет. Годовой показатель ВСС у пациентов с нелеченным СУИQT составляет от 0,3 до 0,9%, тогда как синкопе возникают у 5% в год [451]. Были выявлены мутации в 13 генах, ассоциированные с СУИQT, большинство из которых кодируют субъединицы электрически активируемых ионных каналов: калиевых, натриевых или кальциевых. Генетический скрининг выявляет патологические мутации в 75% случаев СУИQT в трех основных генах (*KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* — типы СУИQT 1, 2 и 3, соответственно), что составляет 90% положительно генотипированных случаев. Стратификация индивидуального риска осуществляется с учетом клинических, ЭКГ и генетических параметров [241]. К профилактическому применению ИКД*** следует подходить индивидуально у всех пациентов группы высокого риска, в частности у женщин с генотипом LQT2 и QTc >500 мс, у пациентов с QTc >500 мс и признаками электрической нестабильности, а также у пациентов с генетическим профилем высокого риска (носительство двух мутаций, в т.ч. синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена и синдрома Тимоти).

На сегодняшний день нет данных, свидетельствующих о прогностической значимости инвазивного ЭФИ с программированной стимуляцией желудочков у пациентов с СУИQT [443].

Следующие мероприятия по коррекции образа жизни рекомендованы всем пациентам с диагностированным СУИQT:

а. Избегать приема медикаментов, способствующих удлинению интервала QT (перечень на сайте www.crediblemeds.org).

б. Корректировать нарушения электролитного баланса (гипокалиемию, гипомагниемию, гипокаль-

циемию), которые могут развиваться на фоне диареи, рвоты или метаболических нарушений.

с. Избегать специфических триггеров аритмии (активное плавание, особенно при 1 типе СУИQT, и воздействие громких звуков при 2 типе заболевания) [444, 446].

• Выявление и устранение причин удлинения интервала QT (прежде всего, отмена любых лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, если таковые применяются, коррекция электролитных нарушений, устранение брадикардии) рекомендовано пациентам с полиморфной ЖТ типа torsade de pointes [241, 444, 446, 447, 504, 566].

ЕОК Па (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Выявить и устранить причины удлинения интервала QT удастся, как показывает практика, в подавляющем большинстве случаев, но почти никогда это не дает быстрого результата, что требует проведения лечебных мероприятий, направленных на укорочение интервала QT и профилактику рецидивов torsade de pointes.

• Пациентам с СУИQT для профилактики ВСС рекомендован прием β-АБ [20, 116, 444-446].

ЕОК IB (УУР С, УДД 4)

• Назначение β-АБ для профилактики ВСС рекомендовано у носителей генетической мутации LQTS с нормальным QT-интервалом [20, 116, 461].

ЕОК ПаВ (УУР С, УДД 4)

• Временная электрокардиостимуляция с частотой 100 и больше в мин рекомендуется для укорочения интервала QT и предупреждения рецидивов полиморфной ЖТ типа torsade de pointes при отсутствии эффекта от введения магния сульфата** [196, 198].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Временная стимуляция может быть проведена с использованием системы трансвенозной электрической стимуляции сердца. Навязывание более высокой ЧСС приводит к укорочению интервала QT и способствует предотвращению рецидивов полиморфной ЖТ типа torsade de pointes. Продолжительность электрокардиостимуляции определяется временем, необходимым для устранения причины удлинения интервала QT, например, временем экскреции того или иного препарата, явившегося причиной удлинения интервала QT.

Если причиной удлинения интервала QT с развитием полиморфной ЖТ типа torsade de pointes является брадикардия (например, при полной АВ-блокаде), электрокардиостимуляция должна быть первым и основным этапом лечения, а при наличии соответствующих возможностей сразу же рекомендуется постоянная электрокардиостимуляция с имплантацией искусственного водителя ритма сердца.

В случае возникновения полиморфной ЖТ типа torsade de pointes у пациентов с имплантированными кардиостимуляторами, ИКД*** или устройствами для обеспечения СРТ возможно временное изменение базо-

вой частоты стимуляции имплантированного устройства.

- С целью купирования полиморфной ЖТ типа torsade de pointes применение ААП (особенно ААП Ia класса и ААП III класса) не рекомендовано [447].

ЕОК IIIС (УУР С, УДД 4)

- В/в магния сульфата** рекомендовано для предупреждения рецидивов полиморфной ЖТ типа torsade de pointes [447-449].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Введение магния сульфата** нередко оказывается эффективным, в т.ч. и у пациентов с исходно нормальным уровнем #магния в крови.

- Имплантация ИКД*** в сочетании с приемом β-АБ рекомендована пациентам с СУИQT, пережившим остановку сердца [116, 240, 450, 453].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

- Имплантацию ИКД*** в сочетании с приемом β-АБ следует рекомендовать пациентам с СУИQT и синкопальными состояниями и/или ЖТ на фоне приема адекватной дозы β-АБ [240].

ЕОК IIaС (УУР С, УДД 4)

- Выполнение грудной левосторонней симпатической денервации сердца рекомендовано у симптомных пациентов с СУИQT в следующих случаях:

- а. Прием β-АБ неэффективен, плохо переносится, либо имеются противопоказания.

- б. ИКД***-терапия противопоказана или имеется отказ пациента.

- с. Пациенты с имплантированным ИКД*** на фоне приема β-АБ продолжают испытывать множественные разряды дефибрилятора [425, 426, 451, 452, 465, 466].

ЕОК IIaС (УУР С, УДД 4)

- Лечение #ранолазином (45 мг/ч в течение 3 ч, затем 90 мг/ч в течение 5 ч) рекомендовано в качестве дополнительной терапии с целью уменьшения длительности интервала QT у пациентов с СУИQT 3 типа и увеличением QTc >500 мс [454].

ЕОК IIbС (УУР С, УДД 4)

- Имплантация ИКД*** рекомендована в дополнение к терапии β-АБ у асимптомных носителей патологической мутации в генах *KCNH2* или *SCN5A* при увеличении QTc >500 мс [241, 244, 456].

ЕОК IIbС (УУР С, УДД 4)

СКИQT

Синдром характеризуется уменьшенной продолжительностью реполяризации сердца, которая является субстратом для развития жизнеугрожающих аритмий. Идентифицированы пять генов, связанных с СКИQT: *KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *CACNA1C* и *CACNB2b*. Но положительный результат генетического скрининга остается невысоким (всего 20%). Заболевание является летальным во всех возрастных группах, включая детей в первые месяцы жизни, и вероятность первой остановки сердца к возрасту

40 лет составляет 40%. Весьма вероятно, что СКИQT является недодиагностированным состоянием в общей популяции.

Показания к применению ИКД*** в каждом случае рассматривают индивидуально, учитывая семейный анамнез и наличие укороченного QTc, однако для общих рекомендаций на данный момент недостаточно данных [454].

На сегодняшний день нет данных о том, что программированная стимуляция желудочков позволяет прогнозировать аритмические события у пациентов с СКИQT.

- Имплантация ИКД*** для профилактики ВСС рекомендована пациентам с СКИQT, которые:

- а. Пережили остановку сердца и/или

- б. Имеют документированную спонтанную УЖТ [243, 244, 456, 457].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Назначение соталола рекомендовано для профилактики ВСС у пациентов с диагностированным СКИQT, имеющих показания к ИКД***-терапии, в случае, когда данная процедура противопоказана или имеется отказ пациентов [455].

ЕОК IIbС (УУР С, УДД 5)

- Назначение соталола** рекомендовано для профилактики ВСС у асимптомных пациентов с диагностированным СКИQT, имеющих семейный анамнез ВСС [455, 456].

ЕОК IIbС (УУР С, УДД 4)

Синдром Бругада

Синдром Бругада — каналопатия с доминантным наследованием и различной пенетрантностью, зависимой от возраста и пола: клинические проявления заболевания встречаются чаще у взрослых и в 8 раз чаще у мужчин, чем у женщин. ФЖ встречается в среднем возрасте 41 ± 15 лет, но может возникать в любом возрасте, обычно во время отдыха или сна. Лихорадка, чрезмерное употребление алкоголя и обильное питание — это триггеры, которые позволяют выявить ЭКГ 1 типа и предрасполагают к ФВ. Синдром Бругада диагностируется у пациентов с подъемом сегмента ST с морфологией 1 типа ≥ 2 мм в одном или нескольких правых прекардиальных отведениях V1 и/или V2, расположенных во втором, третьем или четвертом межреберье, возникающих либо спонтанно, либо после провокационного лекарственного теста с в/в ААП Ic класса (такого как прокаинамид), или при регистрации ЭКГ в верхних прекардиальных отведениях (межреберных промежутках на 1-2 ребра выше положений электродов в V1 и V2).

Единственная возможность снизить риск ВСС при синдроме Бругада заключается в использовании ИКД***, который рекомендован всем пациентам с подтвержденной ЖТ или ФЖ и при спонтанном появлении ЭКГ 1 типа, а также при наличии обмо-

роков в анамнезе. Недавно появились сведения, что эпикардальная катетерная абляция передней стенки ВПЖ позволяет предотвратить электрический шторм у пациентов с повторными эпизодами, однако эти данные требуют дополнительного подтверждения, прежде чем их можно будет использовать в клинической практике.

- Следующие мероприятия по коррекции образа жизни рекомендованы всем пациентам с диагностированным синдромом Бругада:

- а. Избегать приема медикаментов, которые могут провоцировать элевацию сегмента ST в правых грудных отведениях (www.brugadadrugs.org).

- б. Избегать избыточного употребления алкоголя и переедания.

- в. Немедленно принять меры для снижения температуры тела при возникновении лихорадки любого генеза [245, 458-460, 462]

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Имплантация ИКД*** рекомендована пациентам с диагностированным синдромом Бругада, которые:

- а. Пережили остановку сердца и/или

- б. Имеют документированную спонтанную УЖТ [245, 458-460, 462].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Имплантация ИКД*** рекомендована у пациентов со спонтанными ЭКГ-проявлениями 1 типа синдрома Бругада и синкопальными состояниями в анамнезе [245, 458-460, 462].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

- Имплантация ИКД*** рекомендована у пациентов с диагностированным синдромом Бругада, у которых развивается ФЖ во время программированной желудочковой стимуляции в двух точках с 2-мя или 3-мя экстрастимулами [245, 458-460, 462].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 4)

- Выполнение катетерной абляции рекомендовано у пациентов с наличием в анамнезе электрического шторма или повторных мотивированных срабатываний ИКД*** с нанесением шоков [460, 461].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 4)

КПЖТ

Это редкое наследственное аритмогенное заболевание, характеризующееся адренергически-индуцируемой двунаправленной и полиморфной ЖТ. Заболеваемость имеет предполагаемую распространенность 1 на 10 тыс. Были идентифицированы 2 генетических типа КПЖТ: доминантный вариант из-за мутаций в гене, кодирующем ген рецептора кардиального рианодина (*RyR2*), и редкий рецессивный вариант, вызванный мутацией в гене кардиального кальсеквестрина (*CASQ2*). Клинические проявления КПЖТ обычно возникают в первом десятилетии жизни и вызваны физической активностью или эмоциональным стрессом. Диагностика является сложной задачей, поскольку пациенты с КПЖТ имеют

нормальную ЭКГ и ЭхоКГ; для установления диагноза рекомендуется холтеровское мониторирование и/или тест с физической нагрузкой, во время которого появляются предсердные и ЖА (двунаправленная или полиморфная ЖТ).

Независимыми прогностическими факторами для аритмических событий в случае КПЖТ являются выявление заболевания в детском возрасте, отсутствие терапии β-АБ и персистирующие сложные аритмии. Считается, что первая линия терапии КПЖТ включает неселективные β-АБ (без внутренней симпатомиметической активности) и модификацию образа жизни с ограничением физических нагрузок.

Левосторонняя симпатическая денервация сердца оказывает определенный эффект при КПЖТ у пациентов, которые не переносят β-АБ, однако необходимы дополнительные данные и более длительное наблюдение для количественной оценки этого эффекта. Пациентам, пережившим остановку сердца, рекомендованы прием β-АБ и ИКД***-терапия; если такое лечение по результатам стресс-теста не позволяет достичь полного контроля аритмии, следует рассмотреть комбинированную ААТ.

Имплантация ИКД*** возможна у пациентов с КПЖТ, которые не отвечают на лечение β-АБ. При программировании ИКД*** увеличивают продолжительность детекции ЖТ, поскольку нанесение разрядов может быть болезненным и способствовать повышению симпатического тонуса и провоцировать повторные эпизоды аритмии, что в конечном итоге ведет к возникновению порочного круга с рецидивирующими ЖА, вплоть до смертельного исхода.

- Всем пациентам с диагностированной КПЖТ рекомендуется избегать соревновательных видов спорта, силовых тренировок и стрессовых ситуаций [246, 247, 463, 464].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Прием β-АБ рекомендован для лечения аритмии и профилактики ВСС всем пациентам с диагностированной КПЖТ, учитывая наличие документированной спонтанной или стресс-индуцированной ЖА [245, 462-464].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Имплантация ИКД*** дополнительно к приему β-АБ в сочетании или без ААП I или III класса рекомендована для лечения аритмии и профилактики ВСС пациентам с диагностированной КПЖТ, пережившим остановку сердца, имеющим в анамнезе повторные синкопальные состояния или эпизоды полиморфной/двунаправленной ЖТ, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию [245, 246].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Терапия β-АБ рекомендована родственникам пациента для профилактики ВСС при выявлении

генетических мутаций, даже при отрицательном результате нагрузочного тестирования [246, 463].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

- Выполнение грудной левосторонней симпатической денервации сердца рекомендовано у пациентов с диагностированной КПЖТ и повторными синкопальными состояниями, полиморфной/двунаправленной ЖТ, несколькими мотивированными срабатываниями ИКД*** с нанесением разрядов на фоне изолированного приема β -АБ или в сочетании с ААП I или III класса, а также при наличии непереносимости или противопоказаний к их приему [464, 465].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 4)

Лечение ЖТ/ВСС у детей и пациентов с ВПС

Лечение ЖА у детей без органического заболевания сердца

- Детям с редкой, бессимптомной ЖТ, у которых предполагается крайне низкий риск ВСС и доброкачественный характер течения заболевания, в большинстве случаев не рекомендовано назначение ААТ [27, 467].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Такие дети нуждаются в амбулаторном наблюдении с целью раннего выявления развития симптомов и профилактики возможных осложнений. Лечение ЖТ может быть медикаментозным (ААТ) и хирургическим (интервенционным). В свою очередь, медикаментозное лечение состоит из двух направлений: терапии, направленной на экстренное купирование приступа ЖТ, и протекторной терапии для предупреждения возникновения приступов. Схема медикаментозного лечения ЖТ зависит от выраженности клинических проявлений (частота, длительность и тяжесть пароксизмов ЖТ), наличия или отсутствия структурной патологии сердца, ФР ВСС, возраста, локализации субстрата аритмии, эффективности используемых ранее препаратов.

- Медикаментозная терапия или катетерная абляция рекомендованы детям с частыми ЖЭ или ЖТ, которые могут вызвать дисфункцию желудочков [27, 467-472].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Детям с постоянно-возвратной ЖТ в отсутствие нарушения центральной гемодинамики, но с наличием начальных проявлений аритмогенной дисфункции миокарда рекомендовано проведение терапии ААП I и III класса, β -АБ и блокаторами “медленных” кальциевых каналов [467-473, 478, 581-582].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано применение ААП Ic класса в качестве альтернативы β -АБ или #верапамилу** у детей с ЖТ выводного тракта [27, 467].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Лечение ЖТ/ЖЭ #верапамилом** не рекомендовано детям в возрасте до 1 года [27, 474].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

- Выполнение катетерной абляции у детей с симптомной идиопатической ЖТ/ЖЭ из области ВТПЖ или левожелудочковой фасцикулярной тахикардией, чувствительной к #верапамилу, рекомендовано в случае, если медикаментозная терапия оказалась неэффективной или нежелательной [27, 468-471].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

- Выполнение катетерной абляции в специализированном центре у детей с симптомной идиопатической ЖТ-ВТЛЖ, области аортального клапана или эпикардальной ЖТ/ЖЭ рекомендовано в случае, если медикаментозная терапия оказалась неэффективной, или в качестве альтернативы пожизненной медикаментозной терапии [27, 467, 468].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

- Катетерная абляция ЖТ/ЖЭ не рекомендована детям младше 5 лет, за исключением случаев неэффективности медикаментозной терапии и ЖТ с тяжелыми нарушениями гемодинамики [27, 474].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 5)

Применение имплантируемого ИКД* у детей и пациентов с ВПС**

- Имплантация ИКД рекомендована для вторичной профилактики ВСС у детей, выживших после остановки кровообращения, в том случае, если тщательно выполненное обследование исключает возможность устранения ее причин, как среди пациентов без структурной патологии сердца, так и при наличии ВПС, КМП или врожденной каналопатии [27, 258-261].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

- Имплантация КД рекомендована пациентам с ВПС с устойчивыми симптомными пароксизмами ЖТ [27, 258-261].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Пациентам должно быть выполнено инвазивное исследование гемодинамики и инвазивное ЭФИ. Необходимо рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения, таких как катетерная абляция или хирургическое вмешательство для устранения ЖТ. В случаях невозможности устранения ЖТ данными методами показана имплантация ИКД*** [27, 257-261].

- Применение ИКД*** рекомендовано у пациентов с ВПС и обмороками неизвестного происхождения в сочетании с тяжелой дисфункцией желудочков и/или индуцируемой УЖТ/ФЖ при проведении эндо-ЭФИ [27, 259-261].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

- Имплантация ИКД*** рекомендована взрослым пациентам с ВПС и дисфункцией системного желудочка (ФВ <35%), симптомной ХСН на фоне оптимальной медикаментозной терапии с II или III ФК по NYHA [27, 263, 264].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Имплантация ИКД*** рекомендована у некоторых пациентов с тетрадой Фалло и несколькими ФР ВСС, включая дисфункцию ЛЖ, НУЖТ, QRS >180 мс или индуцируемую УЖТ при программируемой стимуляции желудочков [27, 259, 264, 265, 476].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

- Имплантация ИКД*** рекомендована у пациентов с тяжелой дисфункцией единственного желудочка или системного ПЖ при наличии других ФР, включая НУЖТ, ХСН II или III ФК по NYHA и выраженную регургитацию на системном АВ-клапане [27, 259, 477].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 4)

Катетерная абляция ЖТ у детей и пациентов с ВПС

- Проведение РЧА очага ЖТ рекомендовано у детей с гемодинамически значимой ЖТ или наличием аритмогенной дисфункции миокарда [27, 468-472, 478, 479].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. РЧА может быть применена как 1-я линия терапии либо может проводиться при неэффективности ААТ.

- Рекомендовано проведение РЧА у детей при наличии фасцикулярной, #верапамил-чувствительной ЖТ [27, 468-470, 472, 478, 479].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. РЧА может быть применена как 1-я линия терапии либо может проводиться при неэффективности ААТ.

- Проведение РЧА рекомендовано у детей с симптомной ЖТ из ВТПЖ [27, 468-470, 472, 477, 478].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. РЧА может проводиться у детей с полиморфной ЖА, в случае доминирования одной из морфологий, или когда известен триггер, на который будет направлено РЧ-воздействие. РЧА ЖТ не рекомендуется у детей с бессимптомной ЖТ, когда не прогнозируется развитие аритмогенной дисфункции миокарда. РЧА ЖТ не рекомендуется в тех случаях, когда ЖТ обусловлена преходящими причинами, такими как острый миокардит, токсическое влияние медикаментов и т.д. [478].

- Катетерная абляция рекомендована как вспомогательный метод лечения или альтернатива ИКД*** у пациентов с ВПС и рецидивирующими эпизодами мономорфной УЖТ или адекватными срабатываниями ИКД***, которые не могут быть скорректированы программированием ИКД*** или медикаментозной терапией [27, 262].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Выполнение катетерной абляции рекомендовано в качестве альтернативы медикаментозной терапии при симптомной мономорфной УЖТ у пациентов с ВПС и ИКД*** [27, 262].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

- Выполнение хирургической абляции в сочетании с электрофизиологическим картированием рекомендовано у пациентов с ВПС, которым предстоит операция на сердце, при наличии клинической УЖТ и индуцируемой мономорфной УЖТ с установленным критическим перешейком [27].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

- Катетерная абляция и профилактическое приращивание ААП не рекомендованы в случае бессимптомных, редких ЖЭ у пациентов с ВПС и стабильной функцией желудочков [27].

ЕОК IIIС (УУР С, УДД 5)

Воспалительные, ревматические поражения сердца и его клапанного аппарата, болезни накопления

- Пациентов с угрожающими жизни устойчивыми ЖТА и клиническим подозрением на миокардит/перикардит рекомендуется направлять в специализированные центры, где возможны мониторинг гемодинамики, катетеризация сердца и эндомикардиальная биопсия, а также применение устройств механической поддержки сердечно-легочной деятельности и специфических методов лечения аритмий [479-481].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Временный кардиостимулятор рекомендован пациентам с брадикардией и/или блокадой сердца, которые провоцируют ЖА во время острой фазы миокардита/панкардита [479-481].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано назначение ААТ пациентам с симптомной НУЖТ или УЖТ во время острой фазы миокардита [479-481].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано при воспалительных заболеваниях сердца рассмотреть вопрос об имплантации ИКД*** или кардиостимулятора после разрешения острой фазы [482-485].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Применение ИКД*** у пациентов с УЖТ и нарушениями гемодинамики целесообразно после разрешения острой фазы в случае развития вторичной кардиомиопатии, если ожидаемая продолжительность жизни составляет >1 года с хорошим функциональным статусом [483].

- Рекомендовано применение дефибриллятора носимой системы длительной регистрации сердечного ритма (носимого дефибриллятора) для поддержки в период выздоровления или до установки ИКД*** пациентам с воспалительными заболеваниями сердца и остаточной тяжелой дисфункцией ЛЖ и/или электрической нестабильностью желудочка [484, 485].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 3)

- Рекомендовано рассмотреть вопрос о раннем применении ИКД*** у пациентов с гигантоклеточным миокардитом или саркоидозом, имеющих

устойчивую ЖА с нарушением гемодинамики или переживших остановку сердца, учитывая плохой прогноз при данных заболеваниях, если ожидаемая продолжительность жизни составляет >1 года с хорошим функциональным статусом [30, 252, 487, 575].

ЕОК ПЬС (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Наличие персистирующей воспалительной инфильтрации миокарда (по данным иммуногистохимического анализа) и/или аномальных скоплений фиброзной ткани (по данным МРТ) после острого миокардита можно рассматривать как дополнительный маркер высокого риска ВСС при воспалительных заболеваниях сердца [486]. При остром и молниеносном миокардите в дополнение к медикаментозной терапии рекомендуется агрессивная поддержка гемодинамики с помощью чрескожной системы сердечно-легочной поддержки или внутриаортальной баллонной контрпульсации, чтобы сохранить жизнь пациента в тяжелую, но преодолимую острую фазу заболевания. Переход к чрескожной системе сердечно-легочной поддержки необходим в том случае, если рефрактерная ЖТ или ФЖ не отвечает на несколько попыток дефибрилляции (от трех до пяти) [488].

Имплантацию ИКД*** рекомендуется отложить до разрешения острой фазы миокардита. Поскольку в это время миокардит уже может полностью разрешиться, показания к ИКД*** и временные рамки остаются спорными, даже после острой фазы заболевания. Перспективный метод лечения ЖТ и ФЖ на фоне миокардита, который позволяет преодолеть критический период и дождаться полного выздоровления, заключается в применении дефибриллятора носимой системы длительной регистрации сердечно-го ритма (носимого ИКД***) [485, 486, 489].

При злокачественной ЖА или блокаде сердца при гигантоклеточном миокардите, болезни Лайма (клещевой боррелиоз), дифтерийном миокардите либо саркоидозе сердца рекомендована имплантация ИКД*** в раннем периоде, учитывая высокий риск аритмической смерти и потребность в трансплантации сердца [489].

У пациентов с подтвержденной УЖТ неясной этиологии, сопровождающейся клинической симптоматикой, также следует исключить диагноз миокардита. МРТ у таких пациентов может показать аномальные участки фиброзной ткани в толще миокарда, чаще всего в субэпикардиальной и интрамуральной зонах [486]. Описан успешный опыт РЧА эпикардиальных аритмогенных очагов при миокардите [490].

Эндокардит

Появление ЖА у пациентов с инфекционным эндокардитом свидетельствует об очень плохом прогнозе [491]. Однако каких-либо специальных рекомендаций по лечению аритмий в этой группе пациентов нет. Формирование абсцесса в области фи-

брозного кольца клапана (чаще аортального, реже митрального) может привести к блокаде сердца I или II степени. При первом эпизоде блокады сердца у пациента с эндокардитом следует сразу исключить абсцесс сердца.

- Хирургическое лечение рекомендовано при остром нарушении гемодинамики в связи с остро возникшей аортальной регургитацией на фоне эндокардита, которое может привести к УЖТ [493, 497].

ЕОК ПЬС (УУР С, УДД 4)

Болезнь Чагаса

- Имплантация ИКД*** рекомендована у пациентов с болезнью Чагаса и ФВ ЛЖ <40%, при ожидаемой продолжительности жизни >1 года с хорошим функциональным статусом [31, 253–255, 419].

ЕОК ПЬС (УУР С, УДД 4)

Поражение клапанов сердца

Поражение клапанов сердца, по всей вероятности, является главной причиной ~7% обращений для установки ИКД*** в целях вторичной профилактики. По данным Yang F, et al. [493], пациенты с поражением клапанов сердца и остаточной дисфункцией ЛЖ после операции на клапане, которым был установлен ИКД*** для первичной профилактики, с учетом индивидуальных особенностей, имели такую же общую выживаемость и выживаемость от аритмий, как и пациенты с ишемической кардиомиопатией. Недавно было показано, что для пациентов с поражением клапанов сердца, которым устанавливают ИКД*** в целях первичной или вторичной профилактики ВСС, характерны такая же частота обоснованных срабатываний ИКД*** и такие же показатели смертности, что и для пациентов с ИБС или ДКМП [494].

- ИКД*** рекомендован пациентам с заболеваниями клапанов сердца, которые после хирургической реконструкции клапана имеют показания к первичной или вторичной профилактике ВСС [494, 495].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Хирургическая коррекция острой аортальной регургитации, возникшей на фоне эндокардита и сопровождающейся УЖТ, рекомендована при отсутствии противопоказаний к такому методу лечения [495–497].

- Выполнение ЭФИ с катетерной аблацией рекомендовано у пациентов, у которых после операции на клапане сердца появилась ЖТ, в целях выявления и устранения ЖТ с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса [497–499].

ЕОК ПЬС (УУР В, УДД 3)

Нервно-мышечные заболевания

Это группа наследственных заболеваний, поражающих скелетные и сердечные мышцы. Вовлечение сердца происходит в виде дегенеративного процесса с фиброзированием и жировой заменой миокарда. Наиболее частые проявления — ДКМП и наруше-

ния проводимости, которые могут сочетаться. При всех мышечных дистрофиях поражение дыхательных мышц может влиять на качество и продолжительность жизни и должно учитываться, когда рассматривается имплантация профилактического устройства. Вовлечение сердца наиболее часто встречается при дистрофиях Дюшенна и Беккера, миотонической дистрофии типа 1 (болезнь Штейнберта), дистрофии Эмери-Дрейфуса и дистрофии конечностей 1В типа.

- Пациентам с нейромышечными заболеваниями и сопутствующими ЖА рекомендуется такое же лечение, как и пациентам с ЖА без нейромышечных заболеваний [499, 500].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Имплантация ИКД*** рекомендована у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа (болезнь Штейнберта), мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса и конечностно-поясной дистрофией 1В типа при наличии показаний к стимуляции и признаках ЖА [500-502].

ЕОК IIbV (УУР В, УДД 4)

Лечение ЖТ во время беременности

- Лечение β-АБ рекомендуется во время беременности и в послеродовом периоде пациенткам с СУИQT или КПЖТ [27, 62, 503, 504].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Назначение метопролола**, #пропранолола** или #верапамила** во время беременности внутрь рекомендуется для длительной терапии идиопатической УЖТ [505].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Экстренная электрическая кардиоверсия во время беременности рекомендуется для купирования аритмии при УЖТ, особенно с нарушением гемодинамики [506, 507, 509, 515].

ЕОК IC (УУР С, УДД 2)

- При наличии соответствующих показаний выполнение имплантации ИКД*** рекомендуется во время беременности [504-507, 509, 515].

ЕОК IC (УУР С, УДД 3)

- В/в соталола** или прокаинамида** во время беременности рекомендовано для экстренной конверсии мономорфной УЖТ без нарушений гемодинамики [504, 507, 509, 515].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 3)

- В/в амиодарона** во время беременности рекомендовано для экстренной конверсии мономорфной УЖТ с нарушением гемодинамики, рефрактерной к электрической кардиоверсии или не отвечающей на медикаментозную терапию [152, 504, 507, 509, 515].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 3)

- Выполнение катетерной абляции во время беременности рекомендовано для лечения рефрактерных к медикаментозной терапии и плохо переносимых тахикардий [504-508, 515].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Беременность ассоциирована со значительным риском неблагоприятных событий у женщин со структурной патологией сердца [503, 505-507]. У женщин с врожденным СУИQT отмечают существенное повышение риска сердечных событий в послеродовом периоде (в течение 40 нед. после родов), в связи с чем им необходимо применение β-АБ во время беременности и в послеродовом периоде. У женщин с синдромом Бругада беременность, роды и послеродовый период обычно проходят без дополнительных рисков [508, 509]. Риск повторной ЖТ выше у пациенток с ЖТ в анамнезе и структурной патологией сердца [504, 510, 511].

Аритмии, связанные с послеродовой кардиомиопатией

Послеродовая (перипартальная) кардиомиопатия характеризуется развитием систолической дисфункции ЛЖ и СН на поздних сроках беременности или в течение нескольких месяцев после родов [503, 512, 513]. Следствием послеродовой кардиомиопатии могут быть сложные ЖА и ВОС. У всех пациенток с впервые возникшей ЖТ в последние 6 нед. беременности или в раннем послеродовом периоде следует исключить послеродовую кардиомиопатию [514].

При развитии угрожающих жизни ЖТА прибегают к электрической кардиоверсии. Применение ИКД*** у пациенток с ЖА или низкой ФВ следует стандартным рекомендациям. При этом следует учитывать высокую частоту (50%) спонтанного разрешения ДКМП после родов [515, 516].

Обструктивное ночное апноэ

- Рекомендуется рассматривать в качестве причины при дифференциальной диагностике брадиаритмий синдром ночного апноэ [517-525].

ЕОК IIaV (УУР В, УДД 3)

- Рекомендуется рассматривать ночное апноэ и снижение сатурации кислорода как ФР ВСС у пациентов с нарушением дыхания во время сна [517, 522-525].

ЕОК IIbC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Результаты последних исследований указывают на связь обструктивного ночного апноэ с повышенной смертностью [518, 519]. Ведутся споры о наличии связи между этим заболеванием и ВСС. Показано, что обструктивное ночное апноэ с уменьшением средней ночной сатурации кислорода <93% и минимальная ночная сатурация кислорода <78% являются независимыми ФР ВСС [517]. По этой причине диагностика обструктивного ночного апноэ должна входить в алгоритм обследования для стратификации риска ВСС. Наиболее частыми нарушениями ритма при синдроме ночного апноэ-гипопноэ являются синусовая брадикардия, синусовые паузы, АВ-блокады 1 степени и 2 степени типа Мобитц I, а также частые ЖЭ [517, 520-525]. На сегодняшний день нет данных, которые указывали бы на необходимость отдельных рекомен-

даций по лечению ЖА при синдроме ночного апноэ-гиппноэ. Кроме того, до сих пор неясно, какое значение имеет показатель постоянно положительного давления в дыхательных путях для профилактики ЖА и ВСС [517, 526-529]. В настоящее время исследуют новые методы лечения центральной формы ночного апноэ-гиппноэ, такие как стимуляция диафрагмального нерва и верхних дыхательных путей при обструктивном типе [530].

ГКМП

При ГКМП отмечается значительное утолщение стенки ЛЖ, которое не может быть объяснено исключительно условиями повышенной нагрузки на ЛЖ. Данное определение относится к детям и взрослым и не предполагает никаких специфических этиологических причин, но для целей настоящих рекомендаций по профилактике ВСС предполагается, что в данную группу не входят пациенты с метаболическими, инфильтративными заболеваниями, для которых имеются четкие клинические признаки и протоколы лечения.

Общая годовая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность или частота срабатываний ИКД*** по поводу ЖТ/ФЖ у взрослых пациентов с ГКМП составляет 1-2 и 0,81%, соответственно [531, 532]. Другими основными причинами сердечно-сосудистой смерти при ГКМП являются ХСН, тромбоэмболии и АВ-блокада. Калькулятор риска ВСС в течение 5 лет (Risk-ICD) расположен в интернете по адресу: <http://doc2do.com/hcm/webHCM.html> [228, 533].

- Пациентам с ГКМП ввиду высокого риска ВСС не рекомендуется участие в соревновательных видах спорта [224, 229, 230, 538, 539].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

- Рекомендуется имплантация ИКД*** у пациентов с ГКМП, перенесших остановку сердца по причине ЖТ или ФЖ, или у пациентов со спонтанной УЖТ, приводящей к потере сознания или нарушению гемодинамики, при ожидаемой продолжительности жизни >1 года [228, 230, 534-538].

ЕОК IV (УУР В, УДД 3)

- Стратификация риска у пациентов с ГКМП рекомендуется с использованием калькулятора Risk-ICD для оценки риска смерти в течение 5 лет у пациентов старше 16 лет без анамнеза УЖТ (приводящей к нарушению гемодинамики или потере сознания) или ФЖ [229, 230, 533, 536, 537].

ЕОК IV (УУР В, УДД 4)

- Пятилетний риск внезапной смерти рекомендуется оценивать при первоначальном обследовании пациента, а также каждые 1-2 года или при изменении клинического статуса [229, 230, 236, 238, 532, 533, 535].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

- Имплантация ИКД*** рекомендуется пациентам с предполагаемым 5-летним риском внезапной

смерти ≥6% и ожидаемой продолжительностью жизни >1 года после подробного клинического обследования с оценкой риска последующих осложнений и влияния ИКД*** на образ жизни, социально-экономический статус и психологическое здоровье [228, 535].

ЕОК IIaВ (УУР В, УДД 3)

- Имплантация ИКД*** рекомендована в отдельных группах пациентов с 5-летним риском ВСС от ≥4 до <6% и ожидаемой продолжительностью жизни >1 года после подробного клинического обследования с оценкой риска последующих осложнений и влияния ИКД*** на образ жизни, социально-экономический статус и психологическое здоровье [228, 532, 535].

ЕОК IIbВ (УУР В, УДД 3)

- Имплантация ИКД*** рекомендована у отдельных пациентов с 5-летним риском ВСС <4% при наличии клинических характеристик с доказанным прогностическим значением, и когда в результате оценки риска последующих осложнений и влияния ИКД*** на образ жизни, социально-экономический статус и психологическое здоровье предполагается общее положительное влияние имплантации ИКД*** [228, 532, 535].

ЕОК IIbВ (УУР В, УДД 3)

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

ЖНР сердца, за редким исключением (идиопатическая ЖЭ), относится к угрожающим жизни аритмиям. Их наличие может быть как одним из первых проявлений клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний, требующих проведения комплекса диагностических исследований, так и осложнением данной патологии. В настоящее время программы реабилитации для пациентов с ЖНР сердца, как таковой, не существует. Реабилитационные мероприятия должны осуществляться в соответствии с основным заболеванием, являющимся причиной аритмии, если таковое имеется [539]. Ограничение физических нагрузок рекомендовано пациентам в соответствии с имеющимся заболеванием сердечно-сосудистой системы [539]. В том числе в соответствии со стадией, тяжестью и степенью компенсации основного заболевания.

- Пациентам, перенесшим успешную катетерную абляцию, рекомендовано ограничение физической активности в течение 1 мес. [27, 332, 334, 359, 387, 418].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Пациентам, перенесшим успешную катетерную абляцию по поводу ЖНР, показано ограничение физической активности в течение 1 мес. после оперативного лечения, если это не противоречит ограничениям по поводу основной сердечно-сосудистой па-

тологии. При отсутствии осложнений вмешательства проведения специальных реабилитационных мероприятий не требуется.

- Пациентам с возникшими осложнениями после катетерной аблации рекомендована скорейшая госпитализация в специализированный стационар [355-357, 390, 436].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. В случаях возникновения любых осложнений после катетерной аблации, в т.ч. отсроченных, показана скорейшая госпитализация в специализированный кардиологический/кардиохирургический стационар для проведения необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Запись и анализ ЭКГ рекомендованы всем лицам с высоким риском ВСС.

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

Комментарии. Бдительность по отношению к ЭКГ и ЭхоЭКГ-признакам наследственных аритмогенных заболеваний является важной частью клинической практики и позволяет своевременно выявить лица с высоким риском ВСС. Однако до сих пор нет единого мнения о том, должен ли такой тщательный подход распространяться на массовый скрининг населения на наличие риска ВСС. В Италии и Японии введены системы ЭКГ-скрининга в целях выявления лиц с наследственными аритмогенными заболеваниями, не имеющих какой-либо симптоматики [20, 21, 540]. В Европе и США обязательным является скрининг спортсменов перед соревнованиями, согласно требованиям Международного олимпийского комитета, хотя последнее исследование в Израиле показало отсутствие изменений в частоте случаев ВСС у профессиональных спортсменов после введения скрининга [22-25].

- В настоящее время не рекомендовано проведение общепопуляционного ЭКГ-скрининга в связи с недостатком информации о его экономической эффективности и неизвестном количестве ложноположительных и ложноотрицательных результатов [541, 542].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В соответствии с современными рекомендациями ЕОК 2015г по лечению ЖА и предотвращению ВСС, в настоящее время экспертный комитет Европейского общества кардиологов воздерживается от формирования рекомендаций по проведению общепопуляционного ЭКГ-скрининга в связи с недостатком информации о его экономической эффективности и неизвестном количестве ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

- Регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях рекомендуется при плановых диспансеризациях взрослого населения [25, 541, 543, 544].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации, регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях предусмотрена при плановых диспансеризациях взрослого населения:

- для мужчин старше 36 лет и женщин старше 45 лет при каждом прохождении диспансеризации (т.е. 1 раз в 3 года);

- для мужчин в возрасте до 36 лет и женщин в возрасте до 45 лет при первичном прохождении диспансеризации [543].

- У несовершеннолетних предусматривается регистрация ЭКГ при профилактических медицинских осмотрах в 1 год, 6, 15, 17 лет, а также при предварительных медицинских осмотрах перед приемом в средние и высшие образовательные учреждения, выполнение эхокардиостимуляции в 6 лет [541-543, 545].

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

Комментарии. Особенно важен генеалогический метод анализа у лиц молодого возраста, страдающих рецидивирующими приступами потери сознания или имеющих аномалии на ЭКГ [544, 545].

- Модификация образа жизни рекомендована всем пациентам с ЖА для предупреждения их рецидивов [545, 546].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Модификация образа жизни включает в себя нормализацию веса, отказ от курения, употребления алкоголя, продуктов, содержащих кофеин, и ситуаций, вызывающих стресс, беспокойство, нарушение режима ночного сна.

- Ближайшим родственникам жертв внезапной смерти следует сообщить о существующем для них риске внезапной смерти и необходимости обследования у кардиолога, при которой патологоанатомическое исследование и анализ не выявляют очевидных аномалий. Контакт с такими пациентами и их родственниками должен происходить с учетом их психосоциальных потребностей и с использованием междисциплинарного подхода [454, 548-553].

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

Комментарии. Примерно в половине случаев у родственников жертв ВОС устанавливают диагноз наследственных аритмогенных заболеваний, прежде всего, каналопатий (например, СУИQT, синдрома Бругада или КПЖТ), реже — начальных проявлений кардиомиопатий (прежде всего, ГКМП и АКПЖ), а также семейной гиперхолестеринемии. Если при синдроме внезапной необъяснимой смерти или внезапной необъяснимой смерти новорожденного, а также при ВОС или синдроме внезапной смерти новорожденного патологоанатомическое исследование погибшего невозможно или когда патологоанатомическое исследование не выявляет структурных аномалий, а результаты токсикологического анализа в норме, ближайшим родственникам следует сообщить о существующем для них риске вне-

запной смерти и необходимости обследования у кардиолога. Семейный анамнез повторных случаев синдрома внезапной необъяснимой смерти в молодом возрасте (до 40 лет) или при наличии наследственных заболеваний сердца является неопровержимым доводом в пользу обследования всех членов семьи.

- Скрининг родственников жертв внезапной смерти рекомендуется вести по представленному протоколу, учитывая экономическую и информационную целесообразность каждого метода [54, 551, 555].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Предложено несколько разных протоколов для скрининга родственников жертв внезапной смерти. В основе всех этих протоколов лежит пошаговый подход, когда в первую очередь используют наименее дорогостоящие методы обследования, дающие максимальный объем ценной информации, после чего на основании полученных результатов и с учетом данных семейного анамнеза переходят к дополнительному обследованию. Если в ходе обследования выявляются структурные или электрические изменения, свидетельствующие в пользу конкретного диагноза, необходимо следовать стандартному протоколу обследования по соответствующему диагнозу. Первым шагом в постановке посмертного диагноза, до начала обследования родственников погибшего, является тщательный сбор анамнеза. У молодых лиц в первую очередь следует исключить кардиомиопатию и каналопатию. Рекомендуется оценка предшествовавших сердечных симптомов (в т.ч. обмороков или судорожных припадков) и тщательное изучение обстоятельств смерти, а также сбор и анализ прижизненных кардиологических заключений. У лиц старше 40 лет в первую очередь исключают ФР ИБС (например, активное или пассивное курение, дислипотеинемия, артериальную гипертензию или сахарный диабет). Необходимо составить родословную погибшего в трех поколениях, в которой должны быть отражены все случаи внезапной смерти и родственники с сердечными заболеваниями. Следует по возможности получить архивные медицинские карты и/или результаты патологоанатомического исследования. В первую очередь обследованию подлежат родственники с признаками заболеваний сердца, такими как обмороки, учащенное сердцебиение или боли за грудиной. Если в семье отсутствует диагноз сердечных заболеваний, следует провести скрининг маленьких детей хотя бы с помощью ЭКГ и ЭхоКГ.

- ЭхоКГ является рекомендованным методом для скрининга пациентов при наличии подтвержденного диагноза или подозрения на ЖНР.

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

Комментарии. ЭхоКГ — наиболее часто используемый метод визуализации сердца, который, по сравнению с МРТ и КТ сердца, является менее дорогостоящим, всегда доступным и позволяет с высокой точностью диагностировать заболевания миокарда, клапанов сердца или ВПС, связанные с возникновением ЖА и ВСС. Кроме того,

у большинства пациентов она позволяет оценить систолическую функцию ЛЖ и локальную сократимость стенок сердца.

По этой причине ЭхоКГ показана всем пациентам с ЖА, у которых предполагается или имеется структурная патология сердца, а также в группах пациентов с высоким риском развития ЖА или ВСС — например, у пациентов с ДКМП, ГКМП и АКПЖ, а также у пациентов, переживших острый ИМ, и у родственников пациентов с наследственными заболеваниями с высоким риском ВСС [40].

6. Организация оказания медицинской помощи

Вид помощи и порядок ее оказания зависит от этиологии ЖТ и сопутствующей патологии. Структурная или функциональная патология сердца, особенно при ее прогрессировании, может являться основным показанием для госпитализации.

Возможности амбулаторной помощи пациентам с ЖТА ограничиваются следующими случаями:

- Пациенты с хроническими стабильными аритмиями без нарушений гемодинамики: ЖЭ, НУЖТ, редкими приступами медленных ЖТ.
- Обследование у пациентов без структурной патологии сердца для выявления скрытой патологии сердца, критериев риска ВСС.
- Подготовка к госпитализации при стабильном состоянии пациента.
- Наблюдение после хирургических и интервенционных вмешательств, имплантации электронных устройств (ЭКС***, ИКД***, СРТ-Д).

Показания для плановой госпитализации

- Впервые возникшая симптомная ЖЭ, сопровождающаяся развитием или значительным усугублением СН.
- Впервые возникшие или рецидивирующие эпизоды ЖТ.
- Прогрессирование основного заболевания в случаях, когда аритмия не является гемодинамически значимой.
- При неэффективности догоспитального лечения симптомных хронических стабильных ЖЭ, НЖТ, медленных ЖТ.

Показания для экстренной госпитализации

Обязательной госпитализации подлежат пациенты, у которых на фоне ЖТА имеются признаки артериальной гипотонии, острой левожелудочковой недостаточности, ангинозного синдрома, ухудшения мозгового кровообращения. При подозрении на ИМ необходимо экстренно доставить в медицинское учреждение.

- Ведение пациента после реанимации рекомендуется в специализированных центрах с мультидисциплинарным подходом к интенсивной терапии и возможностью выполнения первичных коронарных вмешательств, ЭФИ, имплантации вспомогательных желудочковых систем для механической

поддержки кровообращения, хирургических вмешательств на сердце и сосудах и терапевтической гипотермии [65, 153, 165, 193, 195, 320, 537].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

- Коронарная ангиография с возможной последующей ангиопластикой в течение первых 2 ч госпитализации рекомендована пациентам высокого риска с ИМ с подъемом ST, в т.ч. с жизнеугрожающими ЖА [55, 56].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

При остановке кровообращения госпитализация требуется сразу же после купирования приступа и восстановления нормальной сердечной деятельности. Если реанимационные мероприятия не принесли необходимого эффекта, пациента транспортируют в стационар без сознания. При этом по дороге непрерывно выполняют искусственную вентиляцию легких и непрямой массаж сердца.

Пациентов с приступами пароксизмальной ЖТ следует госпитализировать в случае отсутствия эффекта от неотложной терапии, а также при наличии признаков острой левожелудочковой недостаточности, ухудшения мозгового кровообращения, артериальной гипотонии, ангинозного синдрома.

Госпитализации подлежат лица, перенесшие приступ ЖТ, успешно купированный на догоспитальном этапе при наличии структурной патологии сердца или при отсутствии результатов кардиологического обследования, при наличии сопутствующих заболеваний, высоком риске развития осложнений.

Показания к выписке пациента из стационара

Целесообразность дальнейшего пребывания в стационаре и возможность амбулаторного лечения определяются по итогам обследования.

- Ранняя (перед выпиской из стационара) оценка ФВ ЛЖ рекомендована всем пациентам после ИМ [42, 56, 217, 485, 563].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

Пациенты могут быть выписаны из стационара в следующих случаях:

- Выполнение радикального или палиативного хирургического и интервенционного лечения.

- Имплантация ИКД***, если не требуется продолжение терапии в условиях стационара по основному заболеванию.

- Эффективный подбор ААТ и терапии основного заболевания.

- Установление диагноза и прогностического значения ЖТА, не требующее срочной коррекции ААТ, хирургического или интервенционного вмешательства, имплантации ИКД***.

Иные организационные технологии

Автоматические наружные дефибрилляторы в местах скопления людей

- Автоматические наружные дефибрилляторы рекомендуется устанавливать в общественных ме-

стах, где существует значительная концентрация людей, что существенно повышает вероятность возникновения ситуации с ВОС (например, в школах, аэропортах, на вокзалах и стадионах), или в местах, где нет иной возможности дефибрилляции (например, в поездах, на круизных лайнерах, в самолетах и т.д.) [318, 319].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

Комментарии. В большинстве случаев остановка сердца происходит вне стен лечебного учреждения [320]. При экстренной дефибрилляции шансы на восстановление нормального ритма и стабильного сердечного выброса намного выше, чем при отсроченной дефибрилляции [318-321].

- Рекомендовано обучение основным принципам реанимации родственников пациентов с высоким риском ВСС [319, 321].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

Могут быть использованы:

- Телемедицинское консультирование пациентов.
- Удаленный мониторинг амбулаторных пациентов с имплантируемыми устройствами.

В оказании помощи пациентам с ЖТ и ВСС целесообразно выделение уровней оказания помощи с различными возможностями оказания помощи. Учитывая жизнеопасный характер ЖТ при экстренной госпитализации целесообразно направление пациентов в центры более высокого уровня.

Этап квалифицированной помощи:

- реанимационная помощь;
- кардиоверсия/дефибрилляция;
- ААТ;
- коронарография/реваскуляризация.

Этап специализированной помощи:

- коронарография/реваскуляризация;
- эндокардиальное ЭФИ;
- катетерная абляция ЖТ;
- имплантация ИКД***;
- имплантация кардиоресинхронизатора.

Экспертные центры:

- коронарография/реваскуляризация;
- эндомиокардиальная биопсия;
- генетическое тестирование;
- эндокардиальное ЭФИ;
- катетерная абляция ЖТ;
- имплантация ИКД***;
- имплантация кардиоресинхронизатора;
- вспомогательное кровообращение;
- трансплантация сердца.

В отдельных субъектах РФ могут быть сформированы отдельные дорожные карты оказания помощи пациентам с ЖТА и созданы региональные центры/регистры жизнеопасных тахикардий и внезапной смерти.

- Рекомендовано рассмотреть возможность создания региональных сетей по экстренной помощи

при остановке сердца, чтобы улучшить показатели выживаемости и результаты лечения среди спасенных лиц [27, 62, 66].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

При определении показаний к интервенционному или хирургическому лечению нарушения ритма или проводимости сердца, а также в сложных случаях (при неэффективности медикаментозной терапии или рецидиве тахикардии после катетерной абляции, или при наличии у пациента имплантированного электронного устройства контроля или лечения ритма, а также в других случаях) необходимо обсуждение тактики ведения со специалистом, имеющим достаточный опыт лечения нарушений ритма. Таким специалистом может быть врач-кардиолог, сердечно-сосудистый хирург, врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Совместное принятие решений

В течение большей части своей жизни люди предпочитают делать все, что возможно, для предотвращения ВСС и продления жизни. Тем не менее, многие люди могут достигнуть определенной точки в своей жизни, в которой ВСС не является наилучшим исходом. Пациенты иногда сообщают о предпочтении умереть во сне, при сравнении с другими вероятными сценариями танатогенеза [555]. Решения, связанные с профилактикой ВСС, могут быть довольно эмоциональными; в соответствии с пожеланиями пациента совместное решение относительно терапии в конце жизни может быть принято в составе врача, членов семьи и/или друзей [62].

Комментарии к рекомендациям:

1. Важно учитывать предпочтения пациента для диагностики ЖА и принятия решения о ведении. Предпочтения пациентов инвазивной терапии и принятие риска ВСС варьируются и могут изменяться на протяжении всей болезни. Подход к совместному принятию решений может быть частью общей стратегии ведения пациентов с ЖА и риском ВСС. Общепринятое определение совместного принятия решений включает в себя 4 компонента [556]: 1) минимум 2 участника: врач и пациент; 2) обе стороны делятся информацией; 3) обе стороны предпринимают шаги для формирования общего подхода к предпочтительному лечению; 4) соглашение о реализации лечения. Поделиться решением — не значит предоставить пациенту список рисков и преимуществ лечения и предложить принять решение (такой под-

ход некоторые авторы назвали “оставлением”) [557]. Рекомендация, основанная как на научных доказательствах, так и на понимании цели лечения, предпочтений и ценностей пациента, важна для истинного совместного принятия решений. Также возможность деактивации имеющегося ИКД*** следует обсудить с пациентами в терминальной стадии заболевания.

2. ИКД*** продлевают жизнь, как подчеркивается во многих разделах настоящих рекомендаций. Тем не менее, пациент с ХСН или тяжелым некардиальным заболеванием может отказаться от замены ИКД*** при столкновении с перспективой постоянного ухудшения здоровья и функционального статуса. К сожалению, результаты исследований показывают, что пациенты плохо информированы, когда сталкиваются с пониманием риска, пользы и последующего бремени имплантированного ИКД***. У пациентов с ИКД*** отмечается тенденция к переоценке его пользы и недооценка ассоциированных рисков [558-560]. Аналогичным образом пациенты, которые отказываются от ИКД***, также часто недооценивают личный риск ВСС [561, 562]. Исследования принятия клинических решений показывают, что врачи часто переоценивают преимущества и в то же время преуменьшают потенциальный вред [560]. В момент, когда определяются показания к замене ИКД***, пациент и врач должны вместе обсудить, по-прежнему ли соответствует замена ИКД*** цели лечения. Что имело смысл в 70 лет, может не иметь смысла в 80 лет. Пациенты могут иметь прогрессирующее заболевание или низкое качество жизни. Все эти факторы могут изменить соотношение риск/польза от ИКД*** и повлиять на предпочтение пациентов.

Рекомендации по принятию общего решения

- У пациентов с ЖА или повышенным риском ВСС клиницистам рекомендуется принять подход к совместному принятию решения, при котором решение о лечении основано не только на наилучших доступных научных данных, но и на цели пациента в отношении собственного здоровья, предпочтениях и его ценностях [556-558].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

- В случае рассмотрения имплантации нового ИКД*** или замены имеющегося ИКД*** в связи с разрядом батареи у пациента рекомендуется информировать его/ее об индивидуальном риске ВСС и риске внезапной смерти от ХСН или несердечных заболеваний, а также об эффективности, безопасности и потенциальных осложнениях ИКД*** в свете цели самого пациента в отношении его здоровья, предпочтений и ценностей [556, 558, 559].

ЕОК IV (УУР В, УДД 3)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	ЕОК Класс и уровень	УУР	УДД	Оценка выполнения
1.	Пациенту с остановкой кровообращения/синкопальным эпизодом выполнено ЭКГ и при диагностировании пароксизма ЖТ/ФЖ выполнены реанимационные мероприятия и экстренная кардиоверсия/дефибрилляция.	IB	A	2	Да/нет
2.	Пациенту с УЖТ выполнено купирование аритмии (медикаментозное, ЭИТ).	IB	A	2	Да/нет
3.	Выполнено ЭКГ-исследование покоя в 12-ти отведениях и/или холтеровское мониторирование ЭКГ пациентам при прохождении обследования на предмет выявления ЖА.	IA	A	2	Да/нет
4.	Выполнено ЭхоКГ исследование и/или другие визуализирующие исследования для оценки функции ЛЖ и выявления структурной патологии сердца у пациента с ЖА.	IA	A	1	Да/нет
5.	Начата/продолжена терапия β-АБ в лечении всех категорий пациентов со структурным поражением миокарда/дисфункцией ЛЖ, имеющих повышенный риск ВСС и нуждающихся в её первичной или вторичной профилактике.	IA	A	1	Да/нет
6.	Проведена оптимальная медикаментозная терапия иАПФ (или ангиотензина II антагонистами при непереносимости иАПФ), β-АБ и антагонистами альдостерона пациентам с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤35-40%) с целью снижения общей смертности и риска ВСС.	IA	B	2	Да/нет
7.	При повторных срабатываниях/шоках ИКД*** вследствие УЖТ проведена ААТ, при неэффективности или невозможности которой пациент направлен на консультацию к врачу, специализирующемуся на диагностике и лечении нарушений ритма сердца (кардиологу, сердечно-сосудистому хирургу, врачу рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения) для решения вопроса о необходимости выполнения катетерной аблации.	IB	A	2	Да/нет
8.	Пациент с сохраняющейся дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤35%) и СН (II или III ФК по NYHA), через 40 дней после ИМ, направлен на консультацию к врачу, специализирующемуся на диагностике и лечении нарушений ритма сердца (кардиологу, сердечно-сосудистому хирургу, врачу рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения) или в специализированный кардиологический центр для решения вопроса о необходимости имплантации ИКД***.	IA	A	1	Да/нет
9.	При непрерывной некупирующейся ЖТ или электрическом шторме, приводящим к многократному повторному нанесению шоков ИКД***, с врачом, специализирующимся на диагностике и лечении нарушений ритма сердца (кардиологом, сердечно-сосудистым хирургом, врачом рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения) обсуждена необходимость катетерной аблации в специализированных и опытных центрах.	IB	A	2	Да/нет
10.	При безуспешности медикаментозной терапии, сохранении приступов ЖТ, наличии дисфункции ЛЖ, ассоциированной с ЖЭ, пациент направлен на консультацию к врачу, специализирующемуся на диагностике и лечении нарушений ритма сердца (кардиологу, сердечно-сосудистому хирургу, врачу рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения) или в специализированный кардиологический центр для решения вопроса о необходимости катетерной аблации для профилактики рецидивов аритмии и повторных срабатываний ИКД.	IB	A	2	Да/нет

Сокращения: ААТ — антиаритмическая терапия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖА — желудочковые аритмии, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, УДД — уровень достоверности доказательств, УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭИТ — электроимпульсная терапия, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Литература/References

- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2.
- Federal law No. 323-FZ of 21.11.2011 (as amended on 03.04.2017) "On the basics of public health protection in the Russian Federation". (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
- Epidemiological dictionary. Ed. John M. Last for the International Epidemiological Association. 4th ed. Moscow, 2009. 316 p. (In Russ.) Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. 4-е изд. Москва, 2009. 316 с.
- Federal Agency for technical regulation and Metrology. National standard of the Russian Federation. GOST R 52379-2005. Good clinical practice. Moscow, 2005. (In Russ.) Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.
- Federal law No. 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 03.07.2016) "On circulation of medicinal products". (In Russ.) Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств".
- Small medical encyclopedia [Electronic resource]. Moscow: Medical Encyclopedia. 1991-96 (In Russ.) Малая медицинская энциклопедия [Электронный ресурс]. М.: Медицинская энциклопедия. 1991-96 гг. Режим доступа: http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/28878/Синдром.
- Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for evaluating the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. Medical technology. Evaluation and selection. 2012;4:10-24. (In Russ.) Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;4:10-24.
- Eckart RE, Shry EA, Burke AP, et al. Department of Defense Cardiovascular Death Registry G. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;(58):1254-61.
- van der Werf C, Hendrix A, Birnie E, et al. Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study. *Europace*. 2016;18(4):592-601. doi:10.1093/europace/euv059.
- United Nations Economic Commission for Europe. UNECE statistical database. Available at: <http://w3.unece.org/pwweb>.
- Makarov LM, Komolyatova VN, Kiseleva II, Solokhin YuA. The prevalence of sudden cardiac death in young people in a large metropolis. *Medical Alphabet*. 2014;3 (Cardiology No. 1):35-40. (In Russ.) Макаров Л.М., Комольцова В.Н., Киселева И.И., Солохин Ю.А. Распространенность внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста в крупном мегаполисе. Медицинский алфавит. 2014;3(Кардиология № 1):35-40.
- Bokeria LA, Revishvili AS, Nemnushchy NM. Sudden cardiac death. Moscow: GEOTAR-Media. 2011. 267 p. (In Russ.) Бокерия Л.А., Ревিশвили А.Ш., Неминущий Н.М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 267 с.
- Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation*. 1992;85:12-10.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2012;33:1635-701.
- Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation*. 1999;99:1978-83.
- Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation*. 1998;77:155-60.
- Kaikkonen KS, Kortelainen ML, Linna E, Huikuri HV. Family history and the risk of sudden cardiac death as a manifestation of an acute coronary event. *Circulation*. 2006;114:1462-7.
- Bezzina CR, Pazoki R, Bardai A, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat. Genet.* 2010;42:688-91.
- Dekker LR, Bezzina CR, Henriques JP, et al. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation*. 2006;114:1140-5.
- Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, et al. Genetic characteristics of children and adults with long QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2014;7:107-12.
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long QT syndrome. *Circulation*. 2009;120:1761-7.
- Corrado D, Petticcia A, Bjornstad HH, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005;26:516-24.
- Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2007;115(12):1643-455. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181423.
- Ljungqvist A, Jenouire P, Engebretsen L, et al. The International Olympic Committee (IOC) consensus statement on periodic health evaluation of elite athletes, March 2009. *Br. J. Sports Med.* 2009;43:631-43.
- Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, et al. Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death: proven fact or wishful thinking? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:1291-6.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/EOK 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation*. 2006;114:e385-e484.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 EOK Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Casella M, Carubicchio C, Russo E, et al. Electrical storm in systemic sclerosis: Inside the electroanatomic substrate. *World J Cardiol.* 2014;6(10):1127-30. doi:10.4330/wjc.v6.i10.1127.
- Decherer DG, Kochhauser S, Wasmer K, et al. Electrophysiological characteristics of ventricular tachyarrhythmias in cardiac sarcoidosis versus arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2013;10:158-64.
- Cardinali-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J. Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:1236-40.
- Scheffold N, Herkommer B, Kandolf R, May AE. Lyme carditis diagnosis, treatment and prognosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(12):202-8. doi:10.3238/arztebl.2015.0202.
- Apstein AE, Ideker RE. Ventricular Fibrillation in "Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside", ed. By Zipes DP and Jalife J. WB. Saunders Company. 2000. p. 677-84.
- Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *Circulation*. 2008;117:e450-e408.
- George S, Rodriguez I, Ipe D, et al. Computerized extraction of electrocardiograms from continuous 12-lead Holter recordings reduces measurement variability in a thorough QT study. *J. Clin Pharmacol.* 2012;52:1891-900.
- Volosin K, Stadler RW, Wyszynski R, Kirchhof P. Tachycardia detection performance of implantable Loop recorders: results from a large 'real-life' patient cohort and patients with induced ventricular arrhythmias. *Europace*. 2013;15:1215-22.
- de Asmundis C, Conte G, Sieira J, et al. Comparison of the patient-activated event recording system vs. traditional 24 h Holter electrocardiography in individuals with paroxysmal palpitations or dizziness. *Europace*. 2014;16:1231-5.
- Kamath GS, Zareba W, Delaney J, et al. Value of the signal-averaged electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2011;8:256-62.
- Nava A, Folino AF, Baucé B, et al. Signal-averaged electrocardiogram in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Eur Heart J.* 2000;21:58-65.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography — summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J. Am Coll Cardiol.* 2003;42:954-70.
- Prastaro M, D'Amore C, Paolillo S, et al. Prognostic role of transthoracic echocardiography in patients affected by heart failure and reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2015;28:305-16.
- Chiu DT, Shapiro NI, Sun BC, et al. Are echocardiography, telemetry, ambulatory electrocardiography monitoring, and cardiac enzymes in emergency department patients presenting with syncope useful tests? A preliminary investigation. *J. Emerg Med.* 2014;47:113-8.
- Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J. Nucl Cardiol.* 2009;16:193-200.

44. Podrid PJ, Graboyas TB. Exercise stress testing in the management of cardiac rhythm disorders. *Med Clin North Am*. 1984;68:1139-52.
45. Kang X, Berman DS, Lewin H, et al. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1999;137:949-57.
46. Zelas A, Stepinska J, Andres J, et al. Ten-year experience of an invasive cardiology centre with out-of-hospital cardiac arrest patients admitted for urgent coronary angiography. *Kardiol Pol*. 2014;72:687-99.
47. Zaman S, Narayan A, Thiagalingam A, et al. Significance of repeat programmed ventricular stimulation at electrophysiology study for arrhythmia prediction after acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:795-802.
48. Denes P, Uretz E, Ezri MD, Borbala J. Clinical predictors of electrophysiologic findings in patients with syncope of unknown origin. *Arch Intern Med*. 1988;148:1922-8.
49. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation*. 2001;104:2045-50.
50. Brembilla-Perrot B, Suty-Selton C, Houriez P, et al. Value of non-invasive and invasive studies in patients with bundle branch block, syncope and history of myocardial infarction. *Europace*. 2001;3:187-94.
51. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1308-39.
52. Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Association for European Cardiovascular P. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch*. 2008;452:11-8.
53. Basso C, Carturan E, Pilichou K, et al. Sudden cardiac death with normal heart: molecular autopsy. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19:321-5.
54. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, et al. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:524-39.
55. Windecker S, Koth P, Alfonso F, et al. 2014 EOK/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (EOK) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
56. Roffi M, Patrono C, Cotter JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
57. Steg PG, James SK, Atar D, et al. EOK Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
58. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Investigators D. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2481-8.
59. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1997;336:1629-33.
60. Dumas F, Cariou A, Manzo-Sitberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:200-7.
61. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent for Life (SFL) groups. *Eurointervention*. 2014;10:31-7.
62. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the HeartRhythm Society. *J. Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):1677-749.
63. Irvine J, Dorian P, Baker B, et al. Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J*. 2002;144:282-9.
64. Weisfeldt ML, Sittani CM, Ornato JP, et al. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J. Am Coll Cardiol*. 2010;55:1713-20.
65. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. Group ERCGW. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2010;81:1219-76.
66. Soholm H, Wachte UK, Nielsen SL, et al. Tertiary centres have improved survival compared to other hospitals in the Copenhagen area after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:162-7.
67. Xiao G, Guo Q, Shu M, et al. Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emerg. Med. J*. 2013;30:91-100.
68. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771-5.
69. Boersma E. Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur. Heart J*. 2006;27:779-88.
70. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet*. 2006;367:579-88.
71. Bowers TR, O'Neill WW, Grines C, et al. Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. *N Engl J. Med*. 1998;338:933-40.
72. Gorenek B, Blomstrom-Lundqvist C, Brugada P, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EH RA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace*. 2014;16:1655-73.
73. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, et al. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial [VALIANT] Registry). *Am J Cardiol*. 2008;102:1427-32.
74. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J. Med*. 2001;345:1473-82.
75. Bougouni W, Marijon E, Puymirat E, et al. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. *Eur Heart J*. 2014;35:116-22.
76. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J. Med*. 2000;342:1937-45.
77. Buxton AE, Lee KL, Harley GE, et al. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J. Am Coll Cardiol*. 2007;50:1150-7.
78. Gatzoutis KA, Tsiachris D, Arsenos P, et al. Prognostic value of programmed ventricular stimulation for sudden death in selected high risk patients with structural heart disease and preserved systolic function. *Int J. Cardiol*. 2014;176:1449-51.
79. Exner DV, Kavanagh KM, Stawnych MP, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINe study. *J. Am Coll Cardiol*. 2007;50:2275-84.
80. Malik M, Camm AJ, Janse MJ, et al. Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J. Am Coll Cardiol*. 2000;35:1263-75.
81. Auman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udellson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J. Am Coll Cardiol*. 2002;39:1151-8.
82. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J. Med*. 2009;361:1427-36.
83. Kelly P, Ruskin JN, VTahakes GJ, et al. Surgical coronary revascularization in survivors of prehospital cardiac arrest: its effect on inducible ventricular arrhythmias and long-term survival. *J. Am Coll Cardiol*. 1990;15:267-73.
84. van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, et al. Impact of viability, ischemia, scar tissue, and revascularization on outcome after aborted sudden death. *Circulation*. 2003;108:1954-9.
85. Al Jaroudi WA, Refaat MM, Habib RH, et al. Genetic Risk Assessment of Defibrillator Events Investigators. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers on appropriate implantable cardiac defibrillator shock in patients with severe systolic heart failure (from the GRADE Multicenter Study). *Am J Cardiol*. 2015;115:924-31.
86. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. EPHEsus Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J. Am Coll Cardiol*. 2005;46:425-31.
87. Peck KY, Lim YZ, Horoffipier I, Krum H. Medical therapy versus implantable cardioverter-defibrillator in preventing sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure: a meta-analysis of >35,000 patients. *Int J. Cardiol*. 2014;173:197-203.
88. Chatterjee S, Udell JA, Sardar P, et al. Comparable benefit of betablocker therapy in heart failure across regions of the world: meta-analysis of randomized clinical trials. *Can J. Cardiol*. 2014;30:898-903.
89. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 EOK/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87-165.
90. Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, et al. Favorable effects of left ventricular reconstruction in patients excluded from the Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J. Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:905-16. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.10.026.
91. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al. STICH Hy-pothesis 2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(17):1705-17.
92. Nguyen KT, Vittinghoff E, Dewland TA, et al. Ectopy on a Single 12-Lead ECG, Incident Cardiac Myopathy, and Death in the Community. *J. Am Heart Assoc*. 2017;6. pii: e006028. doi:10.1161/JAHA.117.006028.
93. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, et al. Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death. *J. Am Coll Cardiol*. 2015;66:101-9. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.062.
94. Shimizu W. Arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract: how to distinguish "malignant" from "benign"? *HeartRhythm*. 2009;6:15071511.

95. Jamil HA, Mohammed SA, Gierula J, et al. Significance of Incidental Nonsustained Ventricular Tachycardia Detected on Pacemaker Interrogation. *Am J Cardiol.* 2019;123:409-13. doi:10.1016/j.amjcard.2018.10.040.
96. Dabbagh GS, Bogun F. Predictors and therapy of cardiomyopathy caused by frequent ventricular ectopy. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19:80.
97. Hyman MC, Mustin D, Supple G, et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2018;15:159-63.
98. Ling Z, Liu Z, Su L, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:237-43.
99. Goy JJ, Tauxe F, Fromer M, et al. Ten-years follow-up of 20 patients with idiopathic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1990;13:1142-7.
100. Mont L, Seixas T, Brugada P, et al. Clinical and electrophysiologic characteristics of exercise-related idiopathic left ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1991;68:897-900.
101. Toivonen L, Nieminen M. Persistent ventricular tachycardia resulting in left ventricular dilatation treated with verapamil. *Int J Cardiol.* 1986;13:361-5.
102. Singh B, Kaul U, Talwar KK, Wasir HS. Reversibility of tachycardia induced cardiomyopathy following the cure of idiopathic left ventricular tachycardia using radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19:1391-2.
103. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, Fogel RI. Ventricular Arrhythmias in the Absence of Structural Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(20):1733-44. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.036.
104. Lerman B. Ventricular tachycardia in patients with structurally normal hearts. D. P. Zipes, J. Jalife (Eds.). *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside* (5th ed.), WB Saunders, Philadelphia, PA, 2009, 657-667. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19:1391-2.
105. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, et al. Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1977;297:750-7.
106. Engstrom G, Hedblad B, Janzon L, et al. Ventricular Arrhythmias during 24 hour ambulatory ECG recording: incidence, risk factors and prognosis in men with and without a history of cardiovascular disease. *J. Intern Med.* 1999;246:363-72.
107. Hoffmann A, Buhler FR, Burckhardt D. High-grade ventricular ectopic activity and 5 year survival in patients with chronic heart disease and in healthy subjects. *Cardiology.* 1983;70(S1):82-7.
108. Bikkina M, Larson MG, Levy D. Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J. Am Coll Cardiol.* 1993;22:1111-6.
109. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, et al. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am Coll Cardiol.* 2005;45:697-704.
110. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318:1730-7.
111. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. β -Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:52. doi:10.1186/1471-2261-13-52.
112. Cleophas TJ, Zwiderman AH. Beta-blockers and heart failure: meta-analysis of mortality trials. *Int J. Clin Pharmacol Ther.* 2001;39:383-8.
113. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J. Cardiol.* 1997;80:35J-39J.
114. Fisher FD, Tyroler HA. Relationship between ventricular premature contractions on routine electrocardiography and subsequent sudden death from coronary heart disease. *Circulation.* 1973;47:712-9.
115. Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, Burnand B. 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:e021108. doi:10.1136/bmjopen-2017-021108.
116. Ahn J, Kim HJ, Choi JI, et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185680. doi:10.1371/journal.pone.0185680.
117. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324:781-8. doi:10.1056/NEJM199103213241201.
118. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992;327:227-33. doi:10.1056/NEJM199207233270403.
119. Ho AT, Pai SM, Timothy P, Pai RG. Effect of concomitant antiarrhythmic therapy on survival in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:647-53.
120. Latchamsetty R, Bogun F. Premature Ventricular Complexes and Premature Ventricular Complex Induced Cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol.* 2015;40:379-422. doi:10.1016/j.cpcardiol.2015.03.002.
121. Baman TS, Lange DC, Ilg K, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm.* 2010;7:865-59.
122. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm.* 2011;8:1469-75.
123. Koplan A, Kaplan AJ, Weiner S, et al. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J. Am Coll Cardiol.* 2009;53:355-60.
124. Ruwald MH, Solomon SD, Foster E, et al. Left ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation.* 2014;130:2278-86.
125. Julian D, Camm A, Frangin G, et al. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet.* 1997;349:667-74.
126. Cairns J, Connolly S, Roberts R, et al. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. *Lancet.* 1997;349:675-82.
127. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-37.
128. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J. Am Coll Cardiol.* 1997;30:791-8.
129. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000;102:748-54.
130. Furberg CD, Yusuf S. Effect of drug therapy on survival in chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1988;62:41A-45A.
131. Mahe I, Chassany O, Grenard AS, et al. Defining the role of calcium channel antagonists in heart failure due to systolic dysfunction. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2003;3:33-41.
132. Masarone D, Limongelli G, Rubino M, et al. Management of Arrhythmias in Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2017;4(1):3. doi:10.3390/jcdd4010003.
133. Podrid P, Lown B. Selection of an antiarrhythmic drug to protect against ventricular fibrillation. In *Proceedings of the first US-USSR Symposium on Sudden Death.* DHEW publ. no. (NIH) 78-1470. 1978. pp 259-78.
134. Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators.* *N Engl J Med.* 1993;329:452-8.
135. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA.* 2006;295:165-71.
136. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:1855-62. doi:10.1056/NEJM199906173402402.
137. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2009;30(10):1245-53. doi:10.1093/eurheartj/ehp100.
138. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000;21:2071-8.
139. Sroubek J, Buxton AE. Primary Prevention Implantable Cardiac Defibrillator Trials: What Have We Learned? *Card Electrophysiol Clin.* 2017;9(4):761-73. doi:10.1016/j.ccep.2017.08.006.
140. Aiba T, Kurita T, Taguchi A, et al. Long-term efficacy of empirical chronic amiodarone therapy in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia and structural heart disease. *Circ J.* 2002;66:367-71.
141. Bokhari F, Newman D, Greene M, et al. Long-term comparison of the implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone: eleven-year follow-up of a subset of patients in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation.* 2004;110:112-6.
142. Yager N, Wang K, Keshwani N, Torosoff M. Phenytoin as an effective treatment for polymorphic ventricular tachycardia due to QT prolongation in a patient with multiple drug intolerances. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015209521. doi:10.1136/bcr-2015-209521.
143. Abdel Wahab A, Sapp J. Ventricular tachycardia with ICD shocks: when to medicate and when to ablate. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19:105.
144. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med.* 2016;375:111-21. doi:10.1056/NEJMoa1513614.
145. Deyell MW, Steinberg C, Doucette S, et al. Mexiletine or catheter ablation after amiodarone failure in the VANISH trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29:603-8. doi:10.1111/jce.13431.
146. Gao D, Van Herendaal H, Aishengeiti L, et al. Mexiletine as an adjunctive therapy to amiodarone reduces the frequency of ventricular tachyarrhythmia events in patients with an implantable defibrillator. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62(2):199-204. doi:10.1097/FJC.0b013e31829651fe.
147. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J.* 2011;18:233-45.
148. Veenhuyzen GD, Wyse DG. Life threatening ventricular arrhythmias with transient or correctable causes. *Minerva Cardioangiol.* 2003;51:275-86.
149. Wyse DG, Friedman PL, Brodsky MA, et al. AVID Investigators. Life-threatening ventricular arrhythmias due to transient or correctable causes: high risk for death in follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1718-24.

150. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015;132 (suppl 2): S444-64.
151. Stiell IG, Wells GA, Field B, et al. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;351:647-56.
152. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, et al. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:63-81.
153. Fogoros RN, Fiedler SB, Elson JJ. Efficacy of phenytoin in suppressing inducible ventricular tachyarrhythmias. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1988;2(2):171-6. doi:10.1007/BF00051232.
154. Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;346:884-90.
155. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, et al. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1711-22. doi:10.1056/NEJMoa1514204.
156. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1999;341:871-8.
157. Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B, et al. Lidocaine in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it improve survival? *Resuscitation*. 1997;33:199-205.
158. Kudenchuk PJ, Newell C, White L, et al. Prophylactic lidocaine for post resuscitation care of patients with out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:1512-8.
159. Callahan M, Madsen CD, Barton CW, et al. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. *JAMA*. 1992;268:2667-72.
160. Gueugniat PY, Mols P, Goldstein P, et al. A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. *European Epinephrine Study Group. N Engl J Med*. 1998;339:1595-601.
161. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, et al. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2012;307:1161-8.
162. Long B, Koefman AJ. Best Clinical Practice: Emergency Medicine Management of Stable Monomorphic Ventricular Tachycardia. *Emerg Med*. 2017;52(4):484-92. doi:10.1016/j.jemermed.2016.09.010.
163. Tang PT, Do DH, Li A, Boyle NG. Team Management of the Ventricular Tachycardia Patient. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2018;7(4):238-46. doi:10.15420/aer.2018.37.2.
164. Ohlow MA, Beierlein A, Müller S, et al. Stable tachycardia with wide QRS complex in pre-hospital emergency medicine. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(47):2694-8. [Article in German].
165. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Walsh TR, et al. Influence of cardiopulmonary resuscitation prior to defibrillation in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *JAMA*. 1999;281:1182-8.
166. Cobb LA, Weaver WD, Fahrenbruch CE, et al. Community-based interventions for sudden cardiac death. Impact, limitations, and changes. *Circulation*. 1992;85(suppl):198-102.
167. Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model. *JAMA*. 2002;288:3035-8.
168. Wik L, Hansen TB, Fylling F, et al. Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:1389-95.
169. Eckardt L, Breithardt G, Kirchhof P. Approach to wide complex tachycardias in patients without structural heart disease. *Heart*. 2006;92(5):704-11. doi:10.1136/hrt.2005.063792.
170. Hudson KB, Brady WJ, Chan TC, et al. Electrocardiographic manifestations: ventricular tachycardia. *J Emerg Med*. 2003;25(3):303-14.
171. Miller JM, Das MK, Yadav AV, et al. Value of the 12-lead ECG in wide QRS tachycardia. *Cardiol Clin*. 2006;24(3):439-51, ix-x.
172. Goldberger ZD, Rho RW, Page RL. Approach to the diagnosis and initial management of the stable adult patient with a wide complex tachycardia. *Am J Cardiol*. 2008;101(10):1456-66. doi:10.1016/j.amjcard.2008.01.024.
173. Gorgels AP, van den Dool A, Hofs A, et al. Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1996;78:43-6.
174. Markel DT, Gold LS, Allen J, et al. Procainamide and survival in ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest. *Acad Emerg Med*. 2010;17:617-23.
175. Ortiz M, Martin A, Arribas F, et al. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J*. 2017;38:1329-35.
176. Ho DS, Zecchin RP, Richards DA, et al. Double-blind trial of lignocaine versus sotalol for acute termination of spontaneous sustained ventricular tachycardia. *Lancet*. 1994;344:18-23.
177. Somberg JC, Bailin SJ, Haffajee CI, et al. Intravenous lidocaine versus intravenous amiodarone (in a new aqueous formulation) for incessant ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 2002;90:853-9.
178. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA*. 1993;270:1589-95.
179. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, et al. Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation*. 2000;102:742-7.
180. Belhassen B, Horowitz LN. Use of intravenous verapamil for ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1984;54:1131-3.
181. Griffith MJ, Garratt CJ, Rowland E, et al. Effects of intravenous adenosine on verapamil-sensitive "idiopathic" ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1994;73:759-64.
182. 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;36:811-23.
183. Belhassen B, Rotmensh HH, Laniado S. Response of recurrent sustained ventricular tachycardia to verapamil. *Br Heart J*. 1981;46:679-82.
184. German LD, Packer DL, Bardy GH, et al. Ventricular tachycardia induced by atrial stimulation in patients without symptomatic cardiac disease. *Am J Cardiol*. 1983;52:1202-7.
185. Tsuchiya T, Okumura K, Honda T, et al. Effects of verapamil and lidocaine on two components of the re-entry circuit of verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1415-21.
186. Nogami A. Idiopathic left ventricular tachycardia: assessment and treatment. *Card Electrophysiol Rev*. 2002;6(4):448-57.
187. Diker E, Tezcan K, Ozdemir M, Göksel S. Adenosine sensitive left ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(1 Pt 1):134-6.
188. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, et al. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR. *Am Heart J*. 2011;161:864-70.
189. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, et al. Early intravenous betablockers in patients with acute coronary syndrome — a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168:915-21.
190. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127:939-53.
191. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. EOK Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the EOK Eur Heart J. 2012;33:1787-847.
192. Wotfe CL, Nibley C, Bhandari A, et al. Polymorphous ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1991;84:1543-51.
193. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015;95:1-80.
194. Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, et al. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2011;39:78-83.
195. Zafari AM, Zarter SK, Heggen V, et al. A program encouraging early defibrillation results in improved in-hospital resuscitation efficacy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:846-52.
196. Umeda M, Morimoto A, Yokoyama K, et al. Despite medication, overdrive pacing is required to stabilize the electrical storm associated with acute coronary syndrome: a case report. *J Cardiol*. 2007;50(4):263-9.
197. Josephson ME, Almendral J, Callans DJ. Resetting and entrainment of reentrant ventricular tachycardia associated with myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1239-49.
198. Yoshida T, Naito Y, Nishimura K. Temporary ventricular overdrive pacing for electrical storm after coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(11):756-9.
199. Chia PL, Loh SY, Foo D. Ventricular tachycardia storm: a case series and literature review. *Med J Malaysia*. 2012;67(6):582-4.
200. Reddy YM, Chinitz L, Mansour I, et al. Percutaneous left ventricular assist devices in ventricular tachycardia ablation: multicenter experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:244-50.
201. Dor V, Sabatier M, Montiglio F, et al. Results of nonguided subtotal endocardectomy associated with left ventricular reconstruction in patients with ischemic ventricular arrhythmias. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1994;107(5):1301-7.
202. Babokin V, Shipulin V, Batalov R, Popov S. Surgical ventricular reconstruction with endocardectomy along radiofrequency ablation-induced markings. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;146(5):1133-8.
203. Sartipy U, Albage A, Insulander P, Lindblom D. Surgery for ventricular tachycardia in patients undergoing surgical ventricular restoration: the Karolinska approach. *J Interv Card Electrophysiol*. 2007;19:171-8.
204. Revishvili AS. Clinical recommendations for conducting electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. Moscow: New Publishing House, 2017. p. 702. (In Russ.) Ревишвили А. Ш. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Москва: Новое издательство, 2017. р. 702. ISBN: 978-5-9500922-0-6.
205. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*. 1989;117:151-9.
206. Josephson ME, Harken AH, Horowitz LN. Endocardial excision: a new surgical technique for the treatment of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation*. 1979;60:1430-9.

207. Krishnan SC, Josephson ME. Surgery for postinfarction ventricular tachycardia: is it obsolete? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000;23:1295-301.
208. Tilz RR, Makimoto H, Lin T, et al. Electrical isolation of a substrate after myocardial infarction: a novel ablation strategy for unmappable ventricular tachycardias: feasibility and clinical outcome. *Europace.* 2014;16:1040-52.
209. Kovacs B, Reek S, Krasniqi N, et al. Extended Use of the Wearable Cardioverter-Defibrillator: Which Patients Are Most Likely to Benefit? *Cardiol Res Pract.* 2018;2018:7373610. doi: 10.1155/2018/7373610.
210. Barraud J, Cautela J, Orabona M, et al. Wearable cardioverter defibrillator: Bridge or alternative to implantation? *World J Cardiol.* 2017;9(6):531-8. doi:10.4330/wjc.v9.i6.531.
211. Epstein AE, Abraham WT, Bianco NR, et al. Wearable cardioverter-defibrillator use in patients perceived to be at high risk early post-myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2000.
212. Liang JJ, Hodge DO, Mehta RA, et al. Outcomes in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias occurring within 48 h of acute myocardial infarction: when is ICD appropriate? *Europace.* 2014;16:1759-66.
213. Myerburg RJ, Wellens HJJ. Epidemiology of cardiac arrest. In *Sudden Cardiac Death*. Ed.: S. Priori, D. Zipes. Blackwell Publishing, 2005. 304 p.
214. Zipes DP. Epidemiology and mechanisms of sudden cardiac death. *Can J Cardiol.* 2005;21(Suppl. A):37A-40A.
215. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1882-90.
216. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996;335:1933-40.
217. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877-83.
218. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-50.
219. Bigger JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery (Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators). *New Eng J Med.* 1997;337:1569-75.
220. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure on Mortality (DANISH). *N Engl J Med.* 2016;375:1221-30.
221. Bänsch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation.* 2002;105:1453-8.
222. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator: Randomized Trial in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy and Asymptomatic Nonsustained Ventricular Tachycardia — AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1707-12.
223. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE). *N Engl J Med.* 2004;350:2151-8.
224. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable Defibrillators for the Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA.* 2004;292:2874-9.
225. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet.* 1997;350:1417-24.
226. Frohlich GM, Holzmeister J, Hubler M, et al. Prophylactic implantable cardioverter defibrillator treatment in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation. *Heart.* 2013;99:1158-65.
227. Sandner SE, Wieselthaler G, Zuckermann A, et al. Survival benefit of the implantable cardioverter-defibrillator in patients on the waiting list for cardiac transplantation. *Circulation.* 2001;104:1171-6.
228. Van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:493-500.
229. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 EOK Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (EOK). *Eur Heart J.* 2014;35:2733-79.
230. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2012;98:116-25.
231. Daubert JC, Donal E, Linde C. A plea for the wider use of CRT-P in candidates for cardiac resynchronisation therapy. *Heart Fail. Rev.* 2012;17(6):767-75.
232. Schinkel AF. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:562-8.
233. Dalal D, Molin LH, Piccini J, et al. Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. *Circulation.* 2006;113:1641-9.
234. Wichter T, Paul M, Wollmann C, et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation.* 2004;107:1503-8.
235. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation.* 2000;101:2490-6.
236. Maskatia SA, Decker JA, Spinner JA, et al. Restrictive physiology is associated with poor outcomes in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol.* 2012;33:141-9.
237. Rivenes SM, Keamey DL, Smith EO, et al. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation.* 2000;102:876-82.
238. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, et al. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet.* 2013;382:1889-97.
239. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation.* 2012;126(10):1237-44.
240. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them?: data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation.* 2010;122:1272-82.
241. Jons C, Moss AJ, Goldenberg I, et al. Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:783-8.
242. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1866-74.
243. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1300-8.
244. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation.* 2003;108:965-70.
245. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2002;105:1342-7.
246. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2002;106:69-74.
247. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2009;119:2426-34.
248. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, et al. Prophylactic implantation of cardioverter defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2008;5:235-40.
249. Palladini G, Malamani G, Co F, et al. Holter monitoring in AL amyloidosis: prognostic implications. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24:1228-33.
250. Dubrey SW, Bilazarian S, LaValley M, et al. Signal-averaged electrocardiography in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am Heart J.* 1997;134:994-1001.
251. Reisinger J, Dubrey SW, LaValley M, et al. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1046-51.
252. Te AL, Lin YJ, Chen YY, et al. Increased risk of ventricular tachycardia in patients with sarcoidosis during the very long term follow-up. *Int J Cardiol.* 2017;228:68-73. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.041.
253. Muratore CA, Batista SaLA, Chiari PA, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace.* 2009;11:164-8.
254. Martinelli L, de Siqueira SF, Sternick EB, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in Chagas' heart disease. *Am J Cardiol.* 2012;110:1040-5.
255. Barbosa MP, da Costa Rocha MO, de Oliveira AB, et al. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace.* 2013;15:957-62.
256. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace.* 2014;16:674-80.
257. Bennett CE, Freudenberger R. The Current Approach to Diagnosis and Management of Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Review of the Literature. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016:5172308. doi:10.1155/2016/5172308.
258. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation.* 2008;117:363-70.
259. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, et al. Sudden death and defibrillators in transposition of the great arteries with intra-atrial baffles: a multicenter study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;2:250-7.
260. Berul CI, Van Hare GF, Kertesz NJ, et al. Results of a multicenter retrospective implantable cardioverter-defibrillator registry of pediatric and congenital heart disease patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1685-91.
261. Koyak Z, de Groot JR, Van Gelder IC, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in adults with congenital heart disease: who is at risk of shocks? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:101-10.
262. Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bartelings MM, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation.* 2007;116:2241-52.

263. Gallego P, Gonzalez AE, Sanchez-Recalde A, et al. Incidence and predictors of sudden cardiac arrest in adults with congenital heart defects repaired before adult life. *Am J Cardiol.* 2012;110:109-17.
264. Ghai A, Silversides C, Harris L, et al. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol.* 2002;48:1675-80.
265. Gatzoulis HA, Bataji S, Webber SA, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet.* 2000;356:975-81.
266. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur. J. Heart Fail.* 2001;3(4):481-9.
267. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(25):2385-95.
268. Eickolt C, Siekiera M, Kirmanoglou K, et al. Improvement of left ventricular function under cardiac resynchronization therapy goes along with a reduced incidence of ventricular arrhythmia. *PLoS ONE.* 2012;7(11):1-7.
269. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined Cardiac Resynchronization and Implantable Cardioversion Defibrillation in Advanced Chronic Heart Failure The MIRACLE ICD Trial. *JAMA.* 2003;289(20):2685-94.
270. Bradley DJ, Bradley EJ, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2003;289(6):730-40.
271. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2006;48(4):232-8.
272. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann. Intern. Med.* 2004;141(5):381-90.
273. Bogale N, Priori S, Cleland JG, et al. The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results. *Eur. J. Heart Fail.* 2012;14(1):61-73.
274. Rivero-Ayerza M, Theuns DAMJ, Garcia-Garcia H, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on all cause mortality, mode of death and heart failure hospitalizations. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2682-8. doi:10.1093/eurheartj/ehl203.
275. Cleland JGF, Coletta AP, Lammiman M, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology meeting 2005: CARE-HF extension study, ESSENTIAL, CIBIS-III, S-ICD, ISSUE-2, STRIDE-2, SOFA, IMAGINE, PREAMI, SIRIUS-II and ACTIVE. *Eur. J. Heart Fail.* 2005;7(6):1070-5.
276. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur. Heart J.* 2006;27(16):1928-32.
277. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: Insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(20):1837-46.
278. Linde C, Gold MR, Abraham WT, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J.* 2013;34:2592-9.
279. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34:3547-56.
280. Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart.* 2015;101:1800-6.
281. Steffel J, Robertson M, Singh JP, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J.* 2015;36:1983-9.
282. Jacobsson J, Reitan C, Carlson J, et al. Atrial fibrillation incidence and impact of biventricular pacing on long-term outcome in patients with heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):195. doi:10.1186/s12872-019-1169-1.
283. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, et al.; RAFT Investigators. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail.* 2012;5(5):566-70. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968867.
284. Lopes C, Pereira T, Barra S. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(11):717-25. doi:10.1016/j.repc.2014.05.008.
285. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail.* 2013;1(6):500-7. doi:10.1016/j.jchf.2013.06.003.
286. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1239-46.
287. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-Year Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy on Exercise Tolerance and Disease Progression: The Importance of Performing Atrioventricular Junction Ablation in Patients With Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(4):734-43.
288. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2002;23:1780-7.
289. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J, et al.; SPARE Investigators. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol.* 2008;102(4):444-9. doi:10.1016/j.amjcard.2008.04.008.
290. Ferreira AM, Adragao P, Cavaco DM, et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace.* 2008;10:809-15.
291. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, et al. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:719-26.
292. Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, et al. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J.* 2010;159:264-70.
293. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1160-5.
294. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26:712-22.
295. Brignole M, Botto GL, Mont L, et al. Predictors of clinical efficacy of 'Ablate and Pace' therapy in patients with permanent atrial fibrillation. *Heart.* 2012;98:297-302.
296. Bokeria LA, Neminushchy NM, Postol AS. Cardiac resynchronizing therapy. Formation of indications and modern approaches to improving the effectiveness of the method. Complex problems of cardiovascular diseases. 2018;7(3):102-16. (In Russ.) Бокерия Л.А., Неминуший Н.М., Постол А.С. Сердечная ресинхронизирующая терапия. Формирование показаний и современные подходы к повышению эффективности метода. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(3):102-16. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-3-102-116.
297. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace.* 2012;14(10):1490-7.
298. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013;368:1585-93.
299. Bogale N, Witte K, Priori S, et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:974-83.
300. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30 Suppl 1:S23-30.
301. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace.* 2006;8:51-5.
302. Van Geldorp IE, Vernooij K, Delhaas T, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace.* 2010;12:223-9.
303. Laurenzi F, Achilli A, Avella A, et al. Biventricular upgrading in patients with conventional pacing system and congestive heart failure: results and response predictors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30:1096-104.
304. Vatanakul MA, Goktekin O, Kaya MG, et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol.* 2009;103:1280-4.
305. Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S, et al. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace.* 2009;11:495-501.
306. Frohlich G, Steffel J, Hurlimann D, et al. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodelling. *Eur Heart J.* 2010;31:1477-85.
307. Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, et al. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:841-9.
308. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1199-205.
309. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med.* 2010;363:36-44.
310. Weiss R, Knight BP, Gold MR, et al. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator. *Circulation.* 2013;128:944-53.
311. Jarman JW, Lascelles K, Wong T, et al. Clinical experience of entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators in children and adults: cause for caution. *Eur Heart J.* 2012;33:1351-9.
312. Dabiri Abkenari L, Theuns DA, Valk SD, et al. Clinical experience with a novel subcutaneous implantable defibrillator system in a single center. *Clin Res Cardiol.* 2011;108:737-44.

313. Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1605-15.
314. Lambiase PD, Barr C, Theuns DA, et al. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J*. 2014;35:1657-65.
315. Auricchio A, Klein H, Geller CJ, et al. Clinical efficacy of the wearable cardioverter-defibrillator in acutely terminating episodes of ventricular fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;81:1253-6.
316. Klein HU, Goldenberg I, Moss AJ. Risk stratification for implantable cardioverter defibrillator therapy: the role of the wearable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J*. 2013;34:2230-42.
317. Kao AC, Krause SW, Handa R, et al. Wearable defibrillator use in heart failure (WIF) Investigators. Wearable defibrillator use in heart failure (WIF): results of a prospective registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:123.
318. Adler A, Halkin A, Viskin S. Wearable cardioverter-defibrillators. *Circulation*. 2013;127:854-60.
319. Hallstrom AP, Omato JP, Weisfeldt M, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;351:637-46.
320. Capucci A, Aschieri D, Piepoli MF, et al. Tripling survival from sudden cardiac arrest via early defibrillation without traditional education in cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2002;106:1065-70.
321. De Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1500-5.
322. Tomzik J, Koltermann KC, Zabel M, et al. Quality of Life in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:34. doi:10.3389/fcvm.2015.00034.
323. Schron EB, Exner DV, Yao Q, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation*. 2002;105:589-94.
324. Koopman HM, Vrijmoet-Wiersma CM, Langius JN, et al. Psychological functioning and disease-related quality of life in pediatric patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Pediatr Cardiol*. 2012;33:569-75.
325. Padeletti L, Arnar DO, Boncinelli L, et al. EHRA Expert Consensus Statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Europace*. 2010;12:1480-9.
326. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, et al. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:433-43.
327. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation*. 2004;110:2591-6.
328. Sweeney MO, Wathen MS, Volosin K, et al. Appropriate and Inappropriate Ventricular Therapies, Quality of Life, and Mortality Among Primary and Secondary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Patients Results From the Pacing Fast VT Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) Trial. *Circulation*. 2005;111:2898-905.
329. Borne RT, Varosy PD, Masoudi FA. Implantable cardioverter-defibrillator shocks: epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches. *JAMA Intern Med*. 2013;173:859-65.
330. Berg SK, Higgins M, Reilly CM, et al. Sleep quality and sleepiness in persons with implantable cardioverter defibrillators: outcome from a clinical randomized longitudinal trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:431-43.
331. Vazquez LD, Kuhl EA, Shea JB, et al. Age-specific differences in women with implantable cardioverter defibrillators: an international multicenter study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:1528-34.
332. Morady F, Kadish AH, DiCarlo L, et al. Long term results of catheter ablation of idiopathic right ventricular tachycardia. *Circulation*. 1990;82:2093-9.
333. Callans DJ, Menz V, Schwartzman D, et al. Repetitive monomorphic tachycardia from the left ventricular outflow tract: electrocardiographic patterns consistent with a left ventricular site of origin. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1023-7.
334. Tada H, Hiratsugu T, Naito S, et al. Prevalence and characteristics of idiopathic outflow tract tachycardia with QRS alteration following catheter ablation requiring additional radiofrequency ablation at a different point in the outflow tract. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:1240-9.
335. Yamada T, McElerry HT, Doppalapudi H, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the aortic root prevalence, electrocardiographic and electrophysiologic characteristics, and results of radiofrequency catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:139-47.
336. Daniels DV, Lu YY, Morton JB, et al. Idiopathic epicardial left ventricular tachycardia originating remote from the sinus of Valsalva: electrophysiological characteristics, catheter ablation, and identification from the 12-lead electrocardiogram. *Circulation*. 2006;113(13):1659-66. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.611640.
337. Tada H, Nogami A, Naito S, et al. Left ventricular epicardial outflow tract tachycardia: a new distinct subgroup of outflow tract tachycardia. *Jpn Circ J*. 2001;65:723-30.
338. Yamada T, McElerry HT, Doppalapudi H, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the left ventricular summit: anatomic concepts relevant to ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:616-23.
339. Kumagai K, Yamauchi Y, Takahashi A, et al. Idiopathic left ventricular tachycardia originating from the mitral annulus. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1029-36.
340. Yamada T, Litovsky SH, Kay GN. The left ventricular ostium: an anatomic concept relevant to idiopathic ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:396-404.
341. Kanagaratnam L, Tomassoni G, Schweikert R, et al. Ventricular tachycardias arising from the aortic sinus of Valsalva: an under-recognized variant of left outflow tract ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1408-14.
342. Ouyang F, Fotuhi P, Ha SY, et al. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:500-8.
343. Tada H, Tadokoro K, Miyaji K, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias arising from the pulmonary artery: prevalence, characteristics, and topography of the arrhythmia origin. *Heart Rhythm*. 2008;5:419-26.
344. Sekiguchi Y, Aonuma K, Takahashi A, et al. Electrocardiographic and electrophysiologic characteristics of ventricular tachycardia originating within the pulmonary artery. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:887-95.
345. Timmermans C, Rodriguez LM, Crijns HJ, et al. Idiopathic left bundle-branch block-shaped ventricular tachycardia may originate above the pulmonary valve. *Circulation*. 2003;108:1960-7.
346. Sung RJ, Keung EC, Nguyen NX, Huycke EC. Effects of beta-adrenergic blockade on verapamil-responsive and verapamil-irresponsive sustained ventricular tachycardias. *J Clin Invest*. 1988;81:688-99.
347. Lerman BB, Belardinelli L, West GA, et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. *Circulation*. 1986;74:270-80.
348. Lerman BB. Response of nonreentrant catecholamine-mediated ventricular tachycardia to endogenous adenosine and acetylcholine. Evidence for myocardial receptor-mediated effects. *Circulation*. 1993;87:382-90.
349. Wilber DJ, Baerman J, Olshansky B, et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia. Clinical characteristics and response to catheter ablation. *Circulation*. 1993;87:126-34.
350. Marchlinski FE, Deely MP, Zado ES. Sex-specific triggers for right ventricular outflow tract tachycardia. *Am Heart J*. 2000;139:1009-13.
351. Kittayaphong R, Saiviroonporn P, Boonyasirinant T, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in right ventricular outflow tract tachycardia and the prediction of radiofrequency ablation outcome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:837-45.
352. Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:710-21.
353. O'Donnell D, Cox D, Bourke J, et al. Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia. *Eur Heart J*. 2003;24:801-10.
354. Ito S, Tada H, Naito S, et al. Development and validation of an ECG algorithm for identifying the optimal ablation site for idiopathic ventricular outflow tract tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:1280-6.
355. Koruth JS, Aryana A, Dukkupati SR, et al. Unusual complications of percutaneous epicardial access and epicardial mapping and ablation of cardiac arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:882-8.
356. Roberts-Thomson KC, Steven D, Seller J, et al. Coronary artery injury due to catheter ablation in adults: presentations and outcomes. *Circulation*. 2009;120:1465-73.
357. Makimoto H, Zhang Q, Tilz RR, et al. Aborted sudden cardiac death due to radiofrequency ablation within the coronary sinus and subsequent total occlusion of the circumflex artery. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:929-32.
358. Ho YS. Overview of cardiac anatomy relevant to catheter ablation. In: Wilber D., Packer D., Stevenson W., eds. *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias*, 3rd edn. Cambridge, MA: Blackwell Scientific. 2008:3-17.
359. Klein LS, Shih HT, Hackett FK, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *Circulation*. 1992;85:1666-74.
360. Lin D, Hsia HH, Gerstenfeld EP, et al. Idiopathic fascicular left ventricular tachycardia: linear ablation lesion strategy for noninducible or nonsustained tachycardia. *Heart Rhythm*. 2005;2:934-9.
361. Crijns HJ, Smeets JL, Rodriguez LM, et al. Cure of interfascicular reentrant ventricular tachycardia by ablation of the anterior fascicle of the left bundle branch. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1995;6:486-92.
362. Ohe T, Shimomura K, Aihara N, et al. Idiopathic sustained left ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics. *Circulation*. 1988;77:560-8.
363. Ouyang F, Cappato R, Ernst S, et al. Electroanatomic substrate of idiopathic left ventricular tachycardia: unidirectional block and macroreentry within the Purkinje network. *Circulation*. 2002;105:462-9.
364. Ma FS, Ma J, Tang K, et al. Left posterior fascicular block: a new end point of ablation for verapamil-sensitive idiopathic ventricular tachycardia. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119:367-72.

365. Kottkamp H, Chen X, Hindricks G, et al. Idiopathic left ventricular tachycardia: new insights into electrophysiological characteristics and radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1995;18:1285-97.
366. Nogami A, Naito S, Tada H, et al. Verapamil-sensitive left anterior fascicular ventricular tachycardia: results of radiofrequency ablation in six patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9:1269-78.
367. Reithmann C, Hahnefeld A, Ulbrich M, et al. Different forms of ventricular tachycardia involving the left anterior fascicle in nonischemic cardiomyopathy: critical sites of the reentrant circuit in low-voltage areas. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:841-9.
368. Bogun F, El-Atassi R, Daoud E, et al. Radiofrequency ablation of idiopathic left anterior fascicular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6:1113-6.
369. Caceres J, Jazayeri P, McKinnie J, et al. Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. *Circulation.* 1989;79:256-70.
370. Tchou P, Jazayeri M, Denker S, et al. Transcatheter electrical ablation of right bundle branch. A method of treating macroreentrant ventricular tachycardia attributed to bundle branch reentry. *Circulation.* 1988;78:246-57.
371. Mizusawa Y, Sakurada H, Nishizaki M, et al. Characteristics of bundle branch reentrant ventricular tachycardia with a right bundle branch block configuration: feasibility of atrial pacing. *Europace.* 2009;11:1208-13.
372. Nogami A. Purkinje-related arrhythmias part I: monomorphic ventricular tachycardias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34:624-50.
373. Doppalapudi H, Yamada T, McDerry HT, et al. Ventricular tachycardia originating from the posterior papillary muscle in the left ventricle: a distinct clinical syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:23-9.
374. Crawford T, Mueller G, Good E, et al. Ventricular arrhythmias originating from papillary muscles in the right ventricle. *Heart Rhythm.* 2010;7:725-30.
375. Bogun F, Desjardins B, Crawford T, et al. Postinfarction ventricular arrhythmias originating in papillary muscles. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1794-802.
376. Yeh SJ, Wen MS, Wang CC, et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia from the anterobasal left ventricle. *J Am Coll Cardiol.* 1997;38:1339-45.
377. Kondo K, Watanabe I, Kojima T, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia from the anterobasal left ventricle. *Jpn Heart J.* 2000;41:215-25.
378. Tada H, Ito S, Naito S, et al. Idiopathic ventricular arrhythmia arising from the mitral annulus: a distinct subgroup of idiopathic ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:877-86.
379. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med.* 2008;358:2016-23.
380. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. *Lancet.* 2002;359:677-8.
381. Bogun F, Good E, Reich S, et al. Role of Purkinje fibers in post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2500-7.
382. Haissaguerre M, Shoda M, Jais P, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation.* 2002;106:962-7.
383. Knecht S, Sacher F, Wright M, et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:522-8.
384. Nogami A, Sugiyasu A, Kubota S, Kato K. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation from the Purkinje system. *Heart Rhythm.* 2005;2:646-9.
385. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation.* 2008;117:462-9.
386. Kojodjopo P, Tokuda M, Bohnen M, et al. Electrocardiographic left ventricular scar burden predicts clinical outcomes following infarct-related ventricular tachycardia ablation. *Heart Rhythm.* 2013;10:1119-24.
387. Della Bella P, Baratto F, Tsiachris D, et al. Management of ventricular tachycardia in the setting of a dedicated unit for the treatment of complex ventricular arrhythmias: long-term outcome after ablation. *Circulation.* 2013;127:1359-68.
388. Calkins H, Epstein A, Packer D, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. Cooled RF Multi Center Investigators Group. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1905-14.
389. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation.* 2008;118:2773-82.
390. Tanner H, Hindricks G, Volkmer M, et al. Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electroanatomic mapping and irrigated ablation technology: results of the prospective multicenter Euro-VT-study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(1):47-53. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01563.x.
391. Visser CA, Kan G, David GK, et al. Two dimensional echocardiography in the diagnosis of left ventricular thrombus: a prospective study of 67 patients with anatomic validation. *Chest.* 1983;83:228-32.
392. Ezekowitz MD, Wilson DA, Smith EO, et al. Comparison of Indium-111 platelet scintigraphy and two-dimensional echocardiography in the diagnosis of left ventricular thrombi. *N Engl J Med.* 1982;306:1509-13.
393. Stratton JR, Lighty GW Jr, Pearlman AS, Ritchie JL. Detection of left ventricular thrombus by two-dimensional echocardiography: sensitivity, specificity, and causes of uncertainty. *Circulation.* 1982;66:156-66.
394. Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Improved echocardiographic delineation of left ventricular thrombus with the use of intravenous second-generation contrast image enhancement. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12:1022-6.
395. Weinsaft JW, Kim HW, Shah DJ, et al. Detection of left ventricular thrombus by delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance prevalence and markers in patients with systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:148-57.
396. Weinsaft JW, Kim RJ, Ross M, et al. Contrast-enhanced anatomic imaging as compared to contrast-enhanced tissue characterization for detection of left ventricular thrombus. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:969-79.
397. Siontis KC, Kim HM, Sharaf Dabbagh G, et al. Association of preprocedural cardiac magnetic resonance imaging with outcomes of ventricular tachycardia ablation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2017;14:1487-93.
398. Zghaib T, Ipek EG, Hansford R, et al. Standard ablation versus magnetic resonance imaging-guided ablation in the treatment of ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11:e005973.
399. Andreu D, Penela D, Acosta J, et al. Cardiac magnetic resonance-aided scar dechanneling: influence on acute and long-term outcomes. *Heart Rhythm.* 2017;14:1121-8.
400. Dickfeld T, Tian J, Ahmad G, et al. MRI-guided ventricular tachycardia ablation: integration of late gadolinium-enhanced 3D scar in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:172-84.
401. Fernandez-Armenta J, Berrueto A, Andreu D, et al. Three-dimensional architecture of scar and conducting channels based on high resolution ceCMR: insights for ventricular tachycardia ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:528-37.
402. Gupta S, Desjardins B, Baman T, et al. Delayed-enhanced MR scar imaging and intraprocedural registration into an electroanatomical mapping system in post-infarction patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:207-10.
403. Marra MP, Leoni L, Bauce B, et al. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:91-100.
404. Nakahara S, Vaseghi M, Ramirez RJ, et al. Characterization of myocardial scars: electrophysiological imaging correlates in a porcine infarct model. *Heart Rhythm.* 2011;8:1060-7.
405. Ghannam M, Cochet H, Jais P, et al. Correlation between computer tomography- derived scar topography and critical ablation sites in postinfarction ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29:438-45.
406. Esposito A, Palmisano A, Antunes S, et al. Cardiac CT with delayed enhancement in the characterization of ventricular tachycardia structural substrate: relationship between CT-segmented scar and electro-anatomic mapping. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:822-32.
407. Yamashita S, Sacher F, Mahida S, et al. Image integration to guide catheter ablation in scar-related ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27:699-708.
408. Komatsu Y, Cochet H, Jadidi A, et al. Regional myocardial wall thinning at multidetector computed tomography correlates to arrhythmogenic substrate in postinfarction ventricular tachycardia: assessment of structural and electrical substrate. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:342-50.
409. Andreu D, Ortiz-Perez JT, Boussy T, et al. Usefulness of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in identifying the ventricular arrhythmia substrate and the approach needed for ablation. *Eur Heart J.* 2014;35:1316-26.
410. Soto-Iglesias D, Acosta J, Penela D, et al. Image-based criteria to identify the presence of epicardial arrhythmogenic substrate in patients with transmural myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2018;15:814-21.
411. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med.* 2007;357:2657-65.
412. Kumar S, Baldinger SH, Romero J, et al. Substrate-based ablation versus ablation guided by activation and entrainment mapping for ventricular tachycardia: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27:1437-47.
413. Acosta J, Penela D, Andreu D, et al. Multielectrode vs. point-by-point mapping for ventricular tachycardia substrate ablation: a randomized study. *Europace.* 2018;20:512-9.
414. Berte B, Relan J, Sacher F, et al. Impact of electrode type on mapping of scar-related VT. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26:1213-23.
415. Yamashita S, Cochet H, Sacher F, et al. Impact of new technologies and approaches for post-myocardial infarction ventricular tachycardia ablation during long-term follow-up. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9:e003901.
416. Hutchinson MD, Gerstenfeld EP, Desjardins B, et al. Endocardial unipolar voltage mapping to detect epicardial ventricular tachycardia substrate in patients with nonischemic left ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2011;4:49-55.
417. Polin GM, Haqqani H, Tzou W, et al. Endocardial unipolar voltage mapping to identify epicardial substrate in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm.* 2011;8:76-83.
418. Chopra N, Tokuda M, Ng J, et al. Relation of the unipolar low-voltage penumbra surrounding the endocardial low-voltage scar to ventricular tachycardia circuit sites and ablation outcomes in ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:602-8.

419. Soto-Becerra R, Bazan V, Bautista W, et al. Ventricular tachycardia in the setting of Chagasic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10:e004950.
420. Desjardins B, Yokokawa M, Good E, et al. Characteristics of intramural scar in patients with nonischemic cardiomyopathy and relation to intramural ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:891-7.
421. Deyell MW, Park KM, Han Y, et al. Predictors of recovery of left ventricular dysfunction after ablation of frequent ventricular premature depolarizations. *Heart Rhythm.* 2012;9:1465-72.
422. Barnan TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm.* 2010;7:865-9.
423. Ban JE, Park HC, Park JS, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace.* 2013;5:735-41.
424. Schwartz PJ, Motolese M, Pollavini G. Prevention of sudden cardiac death after a first myocardial infarction by pharmacologic or surgical antiadrenergic interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1992;3:2-16.
425. Vaseghi M, Gima J, Kanaan C, et al. Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up. *Heart Rhythm.* 2014;11:360-6.
426. Aijola OA, Lellouche N, Bourke T, et al. Bilateral cardiac sympathetic denervation for the management of electrical storm. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:91-2.
427. Vakil K, Taimeh Z, Sharma A, et al. Incidence, predictors, and temporal trends of sudden cardiac death after heart transplantation. *Heart Rhythm.* 2014;11:1684-90.
428. Vaseghi M, Lellouche N, Ritter H, et al. Mode and mechanisms of death after orthotopic heart transplantation. *Heart Rhythm.* 2009;6:503-9.
429. Tsai VW, Cooper J, Garan H, et al. The efficacy of implantable cardioverter-defibrillators in heart transplant recipients: results from a multicenter registry. *Circ Heart Fail.* 2009;2:197-201.
430. McDowell DL, Hauptman PJ. Implantable defibrillators and cardiac resynchronization therapy in heart transplant recipients: results of a national survey. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:847-50.
431. Neylon A, Canniffe C, Parlon B, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in a heart transplant population: A single-center experience. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:682-4.
432. Ruwald AC, Marcus F, Estes NA^{3rd}, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2015;36:1735-43.
433. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation.* 2003;108:3084-91.
434. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, et al. Multidisciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia Investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:609-15.
435. Wichter T, Borggreff M, Haverkamp W, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation.* 1992;86:29-37.
436. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace.* 2019;21(8):1143-4. doi:10.1093/europace/euz132. Erratum in: *Europace.* 2019;21(8):1144. Erratum in: *J Arrhythm.* 2020;36(1):214. Erratum in: *Europace.* 2020;22(3):505.
437. Philips B, Madhavan S, James C, et al. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012;5(3):499-505.
438. Santangeli P, Zado ES, Supple GE, et al. Long-Term Outcome With Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(6):1413-21. doi:10.1161/CIRCEP.115.003562.
439. Berruezo A, Acosta J, Fernandez-Armenta J, et al. Safety, long-term outcomes and predictors of recurrence after first-line combined endoepicardial ventricular tachycardia substrate ablation in arrhythmogenic cardiomyopathy. Impact of arrhythmic substrate distribution pattern. A prospective multicentre study. *Europace.* 2017;19:607-16.
440. Berruezo A, Fernandez-Armenta J, Mont L, et al. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012;5:111-21.
441. Bai R, Di Biase L, Shivkumar K, et al. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2011;4:478-85.
442. Roguin A, Bomma CS, Nasir K, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:1843-52.
443. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58:1485-96.
444. Bhandari AK, Shapiro WA, Morady F, et al. Electrophysiologic testing in patients with the long QT syndrome. *Circulation.* 1985;71:63-71.
445. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103:89-95.
446. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA.* 2004;292:1341-4.
447. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, et al. Etiology, warning signs and therapy of torsades de pointes. A study of 10 patients. *Circulation.* 1981;64:1167-74.
448. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1639-50.
449. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev.* 2010;62:760-81.
450. Mönnig G, Köbe J, Löher A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with congenital long-QT syndrome: a long-term follow-up. *Heart Rhythm.* 2005;2(5):497-504.
451. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation.* 2004;109:1826-33.
452. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation.* 1995;92:3381-6.
453. Moss AJ, Winkle JR, Hall WJ, et al. Safety and efficacy of flecainide in subjects with Long QT-3 syndrome (DeltaKPQ mutation): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10:59-66.
454. Moss AJ, Zareba W, Schwartz KQ, Rosero S, McNitt S, Robinson JL. Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:1289-93.
455. 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;15:1389-406.
456. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:587-95.
457. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1494-9.
458. Maury P, Hocini M, Haissaguerre M. Electrical storms in Brugada syndrome: review of pharmacologic and ablative therapeutic options. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2005;5:25-34.
459. Marquez MF, Bonny A, Hernandez-Castillo E, et al. Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: a case series and literature review. *Heart Rhythm.* 2012;9:1995-2000.
460. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation.* 2003;108:3092-6.
461. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with Long-QT and Brugada syndromes. *Circulation.* 2003;108:925-8.
462. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation.* 2011;123:1270-9.
463. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation.* 1995;71:1512-9.
464. Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med.* 2009;15:380-3.
465. Ode Nordkamp LR, Driessen AH, Ode A, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the Netherlands for the treatment of inherited arrhythmia syndromes. *Neth Heart J.* 2014;22:160-6.
466. Hofferberth SC, Cecchin F, Loberman D, Fynn-Thompson F. Left thoracoscopic sympathectomy for cardiac denervation in patients with life-threatening ventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:404-9.
467. Beaufort-Krot GC, Dijkstra SS, Bink-Boelkens MT. Natural history of ventricular premature contractions in children with a structurally normal heart: does origin matter? *Europace.* 2008;10:998-1003.
468. Pfammatter JP, 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;33:2067-72.
469. Wang S, Zhu W, Hamilton RM, et al. Diagnosis specific characteristics of ventricular tachycardia in children with structurally normal hearts. *Heart Rhythm.* 2010;7:1725-31.
470. Collins KK, Schaffer MS, Liberman L, et al. Fascicular and nonfascicular left ventricular tachycardias in the young: an international multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(6):640-8. doi:10.1111/jce.12105.
471. Schneider HE, Kriebel T, Jung K, et al. Catheter ablation of idiopathic left and right ventricular tachycardias in the pediatric population using noncontact mapping. *Heart Rhythm.* 2010;7:731-9.

472. Shkolnikova MA, Bereznitskaya VV. Ventricular arrhythmias. Clinical recommendations for pediatric cardiology and rheumatology. Ed. Shkolnikova M.A., Alekseeva E.I. M., 2011. Ch. 5. pp. 133-59. (In Russ.) Школьников М.А., Березницкая В.В. Желудочковые аритмии. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. Под ред. Школьниковой М.А., Алексеевой Е.И. М., 2011. Гл. 5. сс. 133-59.
473. 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 AEP-Cardiology Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9):1337-82. doi:10.1093/europace/eut082.
474. Lapage MJ, Bradley DJ, Dick M^{2nd}. Verapamil in infants: an exaggerated fear? *Pediatr Cardiol*. 2013;34:1532-4.
475. Blafox AD, Felix GL, Saul JP. Radiofrequency catheter ablation in infants ≤ 18 months old: when is it done and how do they fare?: short-term data from the pediatric ablation registry. *Circulation*. 2001;104:2803-280.
476. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation*. 2004;109:1994-2000.
477. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation*. 2012;126:1944-54.
478. Crosson JE, Callans DJ, Bradley DJ, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the evaluation and management of ventricular arrhythmias in the child with a structurally normal heart. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):e55-78. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.05.010.
479. Clinical recommendations for conducting electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Pacing; developed by A.Sh. Revishvili. 3rd ed., add. and reprint. M.: MAK-Press, 2013. 595 p. (In Russ.) Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; разраб. А.Ш. Ревишвили. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МАКС-Пресс, 2013. 595 с.
480. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J*. 2013;34:2636-48.
481. Aoyama N, Izumi T, Hiramori K, et al. National survey of fulminant myocarditis in Japan: therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant myocarditis (special report from a scientific committee). *Circ. J*. 2002;66:133-44.
482. Liberman L, Anderson B, Silver ES, et al. Incidence and characteristics of arrhythmias in pediatric patients with myocarditis: a multicenter study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014;63:A483.
483. Kindermann I, Kindermann H, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118:639-48.
484. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
485. Prochnau D, Surber R, Kuehnert H, et al. Successful use of a wearable cardioverter-defibrillator in myocarditis with normal ejection fraction. *Clin. Res. Cardiol*. 2010;99:129-31.
486. Chung HK. The role of the wearable cardioverter defibrillator in clinical practice. *Cardiol. Clin*. 2014;32:253-70.
487. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Grc. Heart Fail*. 2013;6:15-22.
488. Schumm J, Greulich S, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2014;16:14.
489. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circ. J*. 2011;75:734-43.
490. Wever EF, Robles de Medina EO. Sudden death in patients without structural heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004;43:1137-44.
491. Plazzone P, Tsiachris D, della Bella P. Epicardial management of myocarditis-related ventricular tachycardia. *Eur. Heart J*. 2013;34:244.
492. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart*. 2002;88:53-60.
493. Aranki SF, Santini F, Adams DH, et al. Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late morbidity. *Circulation*. 1994;90:1175-82.
494. Yang F, Shah B, Iwai S, et al. ICD implantation and arrhythmia-free survival in patients with depressed LV function following surgery for valvular heart disease. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2008;31:1419-24.
495. Valles AG, Khawaja FJ, Gersh BJ, et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with valvular cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2012;23(3):1326-32.
496. Rosenheck S, Weiss A, Sharon Z. Therapy success and survival in patients with valvular heart disease and implantable cardioverter defibrillator. *Int. J. Cardiol*. 2010;144:103-4.
497. Johnson LL, Sciacca RR, Ellis K, et al. Reduced left ventricular myocardial blood flow per unit mass in aortic stenosis. *Circulation*. 1978;57:582-90.
498. Martinez-Rubio A, Schwammenthal Y, Schwammenthal E, et al. Patients with valvular heart disease presenting with sustained ventricular tachyarrhythmias or syncope: results of programmed ventricular stimulation and long-term followup. *Circulation*. 1997;96:500-8.
499. Narasimhan C, Jazayeri MR, Sra J, et al. Ventricular tachycardia in valvular heart disease: facilitation of sustained bundle-branch reentry by valve surgery. *Circulation*. 1997;96:4307-13.
500. Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med*. 2008;358:2688-97.
501. Wahbi K, Meune C, Porcher R, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA*. 2012;307:1292-301.
502. Laurent V, Petlieux S, Corcia P, et al. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. *Int J Cardiol*. 2011;150:54-8.
503. Meune C, Van Berto JH, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med*. 2006;354:209-10.
504. Pegitz-Zagrosek V, Btomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:3147-97.
505. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation*. 1998;97:451-6.
506. Siu SC, Sermer M, Cotman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001;104:515-21.
507. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol*. 2007;47:2303-11.
508. Poos-Hesselink JW, Puyts TP, Stein JI, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:657-65.
509. Rodriguez-Manero M, Casado-Arroyo P, Sarkozy A, et al. The clinical significance of pregnancy in Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:176-80.
510. Benito B, Berrueto A. Brugada syndrome and pregnancy: delving into the role of sex hormones in ion channelopathies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:165-7.
511. Silversides CK, Harris L, Haberer K, et al. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol*. 2006;97:1206-12.
512. Sharif-Kazemi MB, Erkanjoo Z, Tavosi A, et al. Electrical storm in Brugada syndrome during pregnancy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:e18-e21.
513. Siwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet*. 2006;368:687-69.
514. Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, et al. Epidemiology of peripartum cardiomyopathy: incidence, predictors, and outcomes. *Obstet Gynecol*. 2011;118:583-91.
515. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, et al. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol*. 2003;88:129-33.
516. Habli M, O'Brien T, Nowack E, et al. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:415.e1-415.e5.
517. Simantirakis EN, Schiza SI, Marksetou ME, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleepapnea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a longterm evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J*. 2004;25:1070-6.
518. Gami AS, Otson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:610-6.
519. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008;31:1079-85.
520. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31:1071-8.
521. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52:490-4.
522. Becker HF, Koehler U, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with sleep apnea. *Thorax*. 1998;53(Suppl 3):S29-S32.
523. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 1996;77:1310-4.
524. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:910-6.
525. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest*. 1994;106:466-71.
526. Tilkin AG, Guilleminault C, Schroeder JS, et al. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med*. 1977;63:348-58.
527. Harrison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2000;118:591-5.
528. Grimm W, Koehler U, Fus E, et al. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol*. 2000;86:688-92.

529. Koehter U, Fus E, Grimm W, et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J*. 1998;11:434-9.
530. Stegman SS, Burroughs JM, Henthorn RW. Asymptomatic bradyarrhythmias as a marker for sleep apnea: appropriate recognition and treatment may reduce the need for pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19:899-904.
531. Strotto PJr, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370:139-49.
532. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2006;92:785-91.
533. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35:2010-20.
534. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1422-45.
535. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiasi PD, et al. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2013;99:534-41.
536. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, et al. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1596-601.
537. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:1283-8.
538. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298:405-12.
539. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, et al. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:883-9.
540. Clinical recommendations "Ventricular arrhythmias" of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Center for Surgical and Interventional Arrhythmology of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2017. 38 p. (In Russ.) Клинические рекомендации "Желудочковые аритмии" Минздрава России, ФГБУ "ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева" МЗ РФ Центр хирургической и интервенционной аритмологии. Москва, 2017. 38 с.
541. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, et al. Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:932-8.
542. Narain R, Dhutia H, Merghani A, et al. Preventing sudden cardiac death in the young: results from a population-based screening program in the UK. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21, suppl. S1-6.
543. Kattman JR, Thompson PD, Lantos J, et al. Screening for sudden cardiac death in the young: report from a national heart, lung, and blood institute working group. *Circulation*. 2011;123:1911-8.
544. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 869n dated 26.10.2017 "On approval of the procedure for conducting medical examinations of certain groups of the adult population". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.10.2017 № 869н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения".
545. Appendix No. 1 to the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 514n dated 10.08.2017 "On the procedure for minors to undergo medical examinations, including when entering educational institutions and during the period of study in them". (In Russ.) Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.08.2017 № 514н "О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них".
546. Shkolnikova MA, Kharlap MS, Ildarova RA. Genetically determined heart rhythm disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;(1):8-25. (In Russ.) Школьников М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2011;(1):8-25.
547. Shkolnikova MA. Primary electrical heart diseases as a cause of sudden death. *Doctor.ru*. 2008;3:25-32. (In Russ.) Школьников М.А. Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти. *Доктор.ру*. 2008;3:25-32.
548. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J*. 2010;31:2715-26.
549. Christiaans I, Birnie E, Bonzel GJ, et al. Uptake of genetic counselling and predictive DNA testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. J. Hum Genet*. 2008;16:1201-7.
550. Ormondroyd E, Oates S, Parker I, et al. Pre-symptomatic genetic testing for inherited cardiac conditions: a qualitative exploration of psychosocial and ethical implications. *Eur. J. Hum. Genet*. 2014;22:88-93.
551. Ingles J, Yeates L, Hunt L, et al. Health status of cardiac genetic disease patients and their at-risk relatives. *Int. J. Cardiol*. 2013;165:448-53.
552. Battista RN, Blacquart I, Laberge AM, et al. Genetics in health care: an overview of current and emerging models. *Public Health Genomics*. 2012;15:34-45.
553. Ingles J, Lind JM, Phongsavan P, Semsarian C. Psychosocial impact of specialized cardiac genetic clinics for hypertrophic cardiomyopathy. *Genet. Med*. 2008;10:117-20.
554. Christiaans I, van Langen IM, Birnie E, et al. Quality of life and psychological distress in hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: a cross-sectional cohort study. *Am. J. Med. Genet. A*. 2009;149A:602-12.
555. McGorrian C, Constant O, Harper N, et al. Family-based cardiac screening in relatives of victims of sudden arrhythmic death syndrome. *Europace*. 2013;15:1050-8.
556. Sherazi S, Zareba W, Daubert JP, et al. Physicians' knowledge and attitudes regarding implantable cardioverter-defibrillators. *Cardiol J*. 2010;17(3):267-73.
557. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med*. 1997;44:681-92.
558. Quill TE, Brody H. Physician recommendations and patient autonomy: finding a balance between physician power and patient choice. *Ann Intern Med*. 1996;125:763-9.
559. Lewis KB, Stacey D, Matlock DD. Making decisions about implantable cardioverter-defibrillators from implantation to end of life: an integrative review of patients' perspectives. *Patient*. 2014;7:243-60.
560. Stewart GC, Weintraub JR, Pratibhu PP, et al. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail*. 2010;16:106-13.
561. Hauptman PJ, Chibnall JT, Guild C, et al. Patient perceptions, physician communication, and the implantable cardioverter-defibrillator. *JAMA Intern Med*. 2013;173:571-7.
562. Ottenberg AL, Mueller PS, Topazian RJ, et al. "It's not broke, so let's not try to fix it": why patients decline a cardiovascular implantable electronic device. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:1306-14.
563. Yuhas J, Matlocks K, Gravelin L, et al. Patients' attitudes and perceptions of implantable cardioverter-defibrillators: potential barriers to appropriate primary prophylaxis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:1179-87.
564. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. 1994;89:68-75.
565. Adler A, Van der Werf C, Postema PG, et al. The phenomenon of "QT stunning": The abnormal QT prolongation provoked by standing persists even as the heart rate returns to normal in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2012;9:901-8.
566. Komolyatova VN, Makarov LM, Kiseleva II, et al. The change in the QT interval in orthostasis is a new diagnostic marker of the long QT syndrome. The medical alphabet. 2019;2(22):18-21. (In Russ.) Комолятова В.Н., Макаров Л.М., Киселева И.И. и др. Изменение интервала QT в ортостазе — новый диагностический маркер синдрома удлиненного интервала QT. *Медицинский алфавит*. 2019;2(22):18-21.
567. Schwartz PJ, Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2011;124:2181-4.
568. Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart*. 2009;95:1230-7.
569. Lee V, Hemingway H, Harb R, et al. The prognostic significance of premature ventricular complexes in adults without clinically apparent heart disease: a meta-analysis and systematic review. *Heart*. 2012;98:1290-8.
570. Kooor P, Love A, Hall J, et al. Randomized double-blind trial of sotalol versus lignocaine in out-of-hospital refractory cardiac arrest due to ventricular tachyarrhythmia. *Internal Medicine Journal*. 2005;35(9):518-25. doi:10.1111/j.1445-5994.2005.00896.x.
571. Pokorney SD, Miller AL, Chen AY, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Use Among Medicare Patients With Low Ejection Fraction After Acute Myocardial Infarction. *JAMA*. 2015;313(24):2433. doi:10.1001/jama.2015.6409.
572. Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(8):1259-65. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.073.
573. Santangeli P, Marchlinski FE, Zado ES, et al. Percutaneous epicardial ablation of ventricular arrhythmias arising from the left ventricular summit: outcomes and electrocardiogram correlates of success. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:337-43.
574. Rillig A, Meyerfeldt U, Birkemeyer R, et al. Catheter ablation within the sinus of Valsalva — A safe and effective approach for treatment of atrial and ventricular tachycardias. *Heart Rhythm*. 2008;5(9):1265-72. doi:10.1016/j.hrthm.2008.06.010.
575. Jankowska H, Dorniak K, Hellmann M, et al. Arguable ICD placement in a sarcoidosis patient with extensive cardiac involvement. *Archives of Medical Science*. 2020;16(3):707-8. doi:10.5114/aoms.2019.86708.
576. Cice G, Tagliamonte E, Ferrara L, Iacono A. Efficacy of carvedilol on complex ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2000;21(15):1259-64. doi:10.1053/eurh.1999.1984.
577. McMurray J, Køber L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):525-30. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.076.

578. Ruwald AC, Gislason GH, Vinther M, et al. Importance of beta-blocker dose in prevention of ventricular tachyarrhythmias, heart failure hospitalizations, and death in primary prevention implantable cardioverter-defibrillator recipients: a Danish nationwide cohort study. *EP Europace*. 2018;20(F12):f217-f224. doi:10.1093/europace/euy077.
579. Luria HM, Adelson EI, Miller AJ. Acute and Chronic Effects of an Adrenergic Beta-Receptor Blocking Agent (Propranolol) in Treatment of Cardiac Arrhythmia. *Circulation*. 1966;34(5):767-73. doi:10.1161/01.CIR.34.5.767.
580. Mauritsen DR, Winniford MD, Walker WS, et al. Oral Verapamil for Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. *Annals of Internal Medicine*. 1982;96(4):409-12.
581. Gill JS, Ward DE, Camm AJ. Comparison of verapamil and diltiazem in the suppression of idiopathic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1992;15(1 Pt 2):2122-6. doi:10.1111/j.1540-8159.1992.tb03033.x.
582. Yeh SJ, Kou HC, Lin FC, et al. Effects of oral diltiazem in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1983;52(3):271-8. doi:10.1016/0002-9149(83)90121-2.
583. Buckley MM, Grant SM, Goa KL, et al. Diltiazem. A Reappraisal of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use. *Drugs*. 1990;39:757-806. doi:10.2165/00003495-199039050-00009.
584. Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosin-Sales J, et al. Multiple complex stenoses, high neutrophil count and C-reactive protein levels in patients with chronic stable angina. *Atherosclerosis*. 2004;175(1):151-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.013.
585. Morici N, Cantoni S, Soriano F, et al. Alterazioni dell'emocromo nella sindrome coronarica acuta: ematologi e cardiologi a confronto [Relevance of complete blood count parameters in the assessment of acute coronary syndromes: a combined hematological and cardiological perspective]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2019;20(12):694-705. Italian. doi:10.1714/3271.32379.
586. Núñez J, Miñana G, Bodí V, et al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem*. 2011;18(21):3226-33. doi:10.2174/092986711796391633.
587. Suh S, Cho YR, Park MK, et al. Relationship between serum bilirubin levels and cardiovascular disease. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193041. doi:10.1371/journal.pone.0193041.
588. Sibillitz KL, Benn M, Nordestgaard BG. Creatinine, eGFR and association with myocardial infarction, ischemic heart disease and early death in the general population. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):67-75. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.040.
589. Zhang QL, Brenner H, Koenig W, Rothenbacher D. Prognostic value of chronic kidney disease in patients with coronary heart disease: role of estimating equations. *Atherosclerosis*. 2010;211(1):342-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.028.
590. Dobre D, Rossignol P, Metra M, Zannad F. Can we prevent or treat renal dysfunction in chronic heart failure? *Heart Fail Rev*. 2012;17(2):283-90. doi:10.1007/s10741-011-9264-0.
591. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM. Diabetes mellitus, impaired fasting glucose, atherosclerotic risk factors, and prevalence of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2000;86(9):897-902. doi:10.1016/s0002-9149(00)01118-8.
592. Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, et al., NIPPON DATA Research Group. Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. *NIPPON DATA80. Diabetologia*. 2008;51(4):575-82. doi:10.1007/s00125-007-0915-6.
593. Nishimura M, Nakayama K, Ishikawa Y. Cardiac arrhythmias caused by electrolyte imbalance. *Nihon Rinsho*. 1996;54(8):2207-12.
594. Pilarczyk K, Carstens H, Heckmann J, et al. The aspartate transaminase/alanine transaminase (DeRitis) ratio predicts mid-term mortality and renal and respiratory dysfunction after left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(4):781-8. doi:10.1093/ejcts/ezx247.
595. Narita K, Ureshino H, Hashimoto S. Sustained ventricular tachycardia caused by subacute thyroiditis. *Intern Med J*. 2018;48(9):1160-2. doi:10.1111/imj.14018.
596. Tsai IH, Su YJ. Thyrotoxic periodic paralysis with ventricular tachycardia. *J Electrocardiol*. 2019;54:93-5. doi:10.1016/j.jelectrocard.2019.04.001.
597. Middeldorp ME, Elliott AD, Gallagher C, et al. Late-onset thyrotoxicosis after the cessation of amiodarone. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2020;20(6):265-268. doi:10.1016/j.ipej.2020.07.006.

Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум Рабочей группы: Лебедев Д. С.* (Санкт-Петербург), Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург), Неминуший Н. М. (Москва), Голухова Е. З. (Москва).

Рабочая группа: Бабокин В. Е. (Москва), Березницкая В. В. (Москва), Васичкина Е. С. (Санкт-Петербург), Гарькина С. В. (Санкт-Петербург), Голицын С. П. (Москва), Давтян К. В. (Москва), Дупляков Д. В. (Самара), Заклязьминская Е. В. (Москва), Зенин С. А. (Новосибирск), Иваницкий Э. А. (Красноярск), Ильдарова Р. А.-Г. (Москва), Комолятова В. Н. (Москва), Костарева А. А. (Санкт-Петербург), Кучинская Е. А. (Москва), Лайович (Нестеренко) Л. Ю. (Москва), Лебедева В. К. (Санкт-Петербург), Любимцева Т. А. (Санкт-Петербург), Макаров Л. М. (Москва), Мамчур С. Е. (Кемерово), Медведев М. М. (Санкт-Петербург), Миронов Н. Ю. (Москва), Митрофанова Л. Б. (Санкт-Петербург), Попов С. В. (Томск), Ревшвили А. Ш. (Москва), Рзаев Ф. Г. (Москва), Романов А. Б. (Новосибирск), Татарский Р. Б. (Санкт-Петербург), Термосесов С. А. (Москва), Уцумева М. Д. (Москва), Харлап М. С. (Москва), Царегородцев Д. А. (Москва), Школьникова М. А. (Москва), Шлевков Н. Б. (Москва), Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург), Шубик Ю. В. (Санкт-Петербург), Яшин С. М. (Санкт-Петербург).

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов, член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Представленные Рекомендации разработаны на основе клинических рекомендаций по проведению ЭФИ, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) 2017г, рекомендаций общества специалистов по неотложной кардиологии “Желудочковые аритмии у взрослых” 2015г, Рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению больных с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной смерти 2015г, Всероссийских клинических рекомендаций по контролю над риском ВОС и ВСС, профилактике и оказанию первой помощи 2018г, созданных, в свою очередь, на основе анализа имеющегося более чем 20-летнего опыта различных по целям, протоколам и объемам крупных исследований, проведенных по различным аспектам диагностики и лечения ЖТА.

В Рекомендациях изложены основные принципы диагностики, стратификации риска внезапной смерти и лечения пациентов, в т.ч. и в ряде клинических ситуаций, которые были получены в рандомизированных контролируемых исследованиях. Используется комплексный подход с учетом этиопатогенеза, индивидуальных особенностей механизмов развития и течения заболевания, использования медикаментозных, интервенционных и хирургических методов лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог
2. Врач-сердечно-сосудистый хирург
3. Врач-терапевт
4. Врач общей практики

В тексте настоящих клинических рекомендаций дополнительно указаны показания к тезисам в соответствии с рекомендациями ЕОК.

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества входят в состав ЕОК и также являются его членами, все рекомендации ЕОК формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (табл. 1-5).

Таблица 1

Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Можно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/не эффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Таблица 2

УДД согласно рекомендациям ЕОК

A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Таблица 3

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Сокращение: УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 4

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Сокращения: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 5

**Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
(профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

Сокращение: УУР — уровень убедительности рекомендаций.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Связанные документы

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012г № 918н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями”.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012г № 710н “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при желудочковой тахикардии”.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июля 2016г № 520н “Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи”.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н “Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации” (зарегистрирован 08.05.2019 № 54588).

ААП для профилактики ЖА

В настоящее время принята классификация ААП по E. M. Vaughan Williams в модификации B. N. Singh и D. C. Harrison.

Эта классификация позволяет разделить все известные в настоящее время ААП на 4 класса, в зависимости от их способности:

1. угнетать деполяризацию (фазу 0 потенциала действия) в тканях с “быстрым” ответом;
2. блокировать симпатические влияния на сердце;
3. увеличивать продолжительность потенциала действия, замедляя процессы реполяризации;
4. замедлять деполяризацию в тканях с “медленным” ответом.

Каждый из известных ААП обладает одним из представленных выше эффектов в качестве доминирующего, что позволяет отнести его к тому или иному классу.

1. ААП I класса (препараты, блокирующие натриевые каналы).
2. β-АБ: ААП II класса.
3. ААП III класса: препараты, блокирующие калиевые каналы.
4. Блокаторы “медленных” кальциевых каналов: ААП IV класса.

Таблица А3.1

ААП для длительной терапии с целью профилактики рецидивов ЖТ

Препарат (класс ¹)	Доза для длительного перорального применения	Показания	Частые побочные эффекты	Противопоказания
Амиодарон** (III)	200 мг 3 раза/сут. — 1 нед., затем 200 мг 2 раза/сут. — 1-2 нед., затем поддерживающая доза 200 мг/сут.	ЖЭ, ЖТ, ФЖ, в т.ч. у пациентов с ХСН, патологической ГЛЖ (>1,4 см) ГЛЖ, ПИКС	<u>Кардиальные</u> : гипотензия, брадикардия, АВ-блокады, ЖТ типа TdP, замедление ритма ЖТ ниже порога детекции ИКД***, возрастание порога дефибрилляции. <u>Некардиальные</u> : кератопатия, гипо- и гипертиреоз, рвота, запор, фотосенсибилизация, атаксия, головокружение, периферическая нейропатия, тремор, лекарственный гепатит, цирроз печени, фиброз легких, пневмонит	QT >480 мс до начала терапии СН III-IV ФК NYHA Синусовая брадикардия, СА-блокада II-III ст. АВ-блокада II-III ст. при отсутствии имплантированного ЭКС***
β-АБ (II) #Атенолол** (1) #бисопролол** (2) #карведилол** (3) #Метопролол** (4) #Пропранолол** (5)	Разные дозы 25-100 мг 1-2 раза/сут. (1) 2,5-10 мг 1 раз/сут. (2) 3,125-25 мг 2 раза/сут. (3) [576, 577] 25-100 мг 1-2 раза/сут. (4) 10-40 мг 4 раза/сут. (5) [579]	ЖЭ, ЖТ, в т.ч. у пациентов с ХСН, патологической ГЛЖ (>1,4 см), ПИКС, врожденный СУИQT, КПЖТ	<u>Кардиальные</u> : брадикардия, гипотензия, АВ-блокада, усугубление ХСН. <u>Некардиальные</u> : головокружение, усталость, бронхообструктивный синдром, тревожные расстройства, депрессия, диарея, сексуальные расстройства, гипогликемия при инсулинзависимом СД	СА-блокада II-III ст., АВ-блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствии ЭКС***), артериальная гипотония, ХСН IV ФК, бронхообструктивный синдром
Соталол** (III)	80-120 мг 2 раза/сут. Макс. доза 320 мг/сут.	ЖЭ, ЖТ, ФЖ	<u>Кардиальные</u> : брадикардия, гипотензия, усугубление ХСН, ЖТ типа TdP. <u>Некардиальные</u> : как у β-АБ	СА-блокада II-III ст., АВ-блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствии ЭКС***), артериальная гипотония, ХСН III-IV ФК, патологическая (>1,4 см) ГЛЖ, в остром периоде ИМ, бронхообструктивный синдром
Пропафенон** (IC)	150-300 мг 3 раза/сут.	ЖЭ, ЖТ (в отсутствии структурного поражения сердца)	<u>Кардиальные</u> : СА-блокада, АВ-блокада, расширение комплекса QRS до 25%, отрицательный инотропный эффект, усугубление ХСН, увеличение порогов стимуляции и дефибрилляции сердца. Аритмогенное действие — мономорфная ЖТ, ФЖ. <u>Некардиальные</u> : головокружение, утомляемость, сухость во рту, тошнота, диарея, тремор, нечеткость зрения, нарушения функции печени	СА-блокада II-III ст., АВ-блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствии ЭКС***), тяжелые нарушения внутрисердечного проведения (QRS >140 мс), ТП (при отсутствии терапии препаратами, блокирующими АВ-проводение), ИБС, ПИКС, ХСН любого ФК, снижение ФВ ЛЖ, болезни клапанного аппарата сердца с нарушением гемодинамики, синдром Бругада, наследственный СУИQT
Лапаконитин гидробромид** (IC)	25-50 мг 3 раза/сут.			
Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофентиазин (IC)	50 мг 3 раза/сут.			
#фениитоин** (IB)	400-600 мг/сут.	ЖЭ, ЖТ	<u>Кардиальные</u> : артериальная гипотония. <u>Некардиальные</u> : головокружение, дизартрия, летаргия, гингивит, макроцитарная анемия, волчаночноподобный синдром, легочные инфильтраты	СА-блокада II-III ст., АВ-блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствии ЭКС***), тяжелые нарушения внутрисердечного проведения (QRS >140 мс), ХСН III-IV ФК
#верапамил** (IV)	240-480 мг/сут. [580]	ЖТ (из выносящего тракта ПЖ, ЛЖ; фасцикулярная ЖТ)	<u>Кардиальные</u> : гипотензия, отеки, АВ-блокада, синусовая брадикардия, усугубление ХСН у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. <u>Некардиальные</u> : головная боль, сыпь, гиперплазия десен, запор, диспепсия	СА-блокада II-III ст., АВ-блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствии ЭКС***), ХСН, снижение ФВ ЛЖ, ФП/ТП у пациентов с синдромом WPW
#дилтиазем (IV)	120-360 мг/сут. [581, 582, 583]			

Примечание: ¹ — согласно классификации E. Vaughan Williams в модификации D. Harrison.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, КПЖТ — катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СА — синоатриальный, СД — сахарный диабет, СУИQT — синдром удлиненного интервала QT, СН — сердечная недостаточность, ТП — трепетание предсердий, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКС — электрокардиостимулятор, β-АБ — бета-адреноблокаторы, TdP — torsades de pointes, WPW — синдром Волфа-Паркинсона-Уайта.

Таблица А3.2

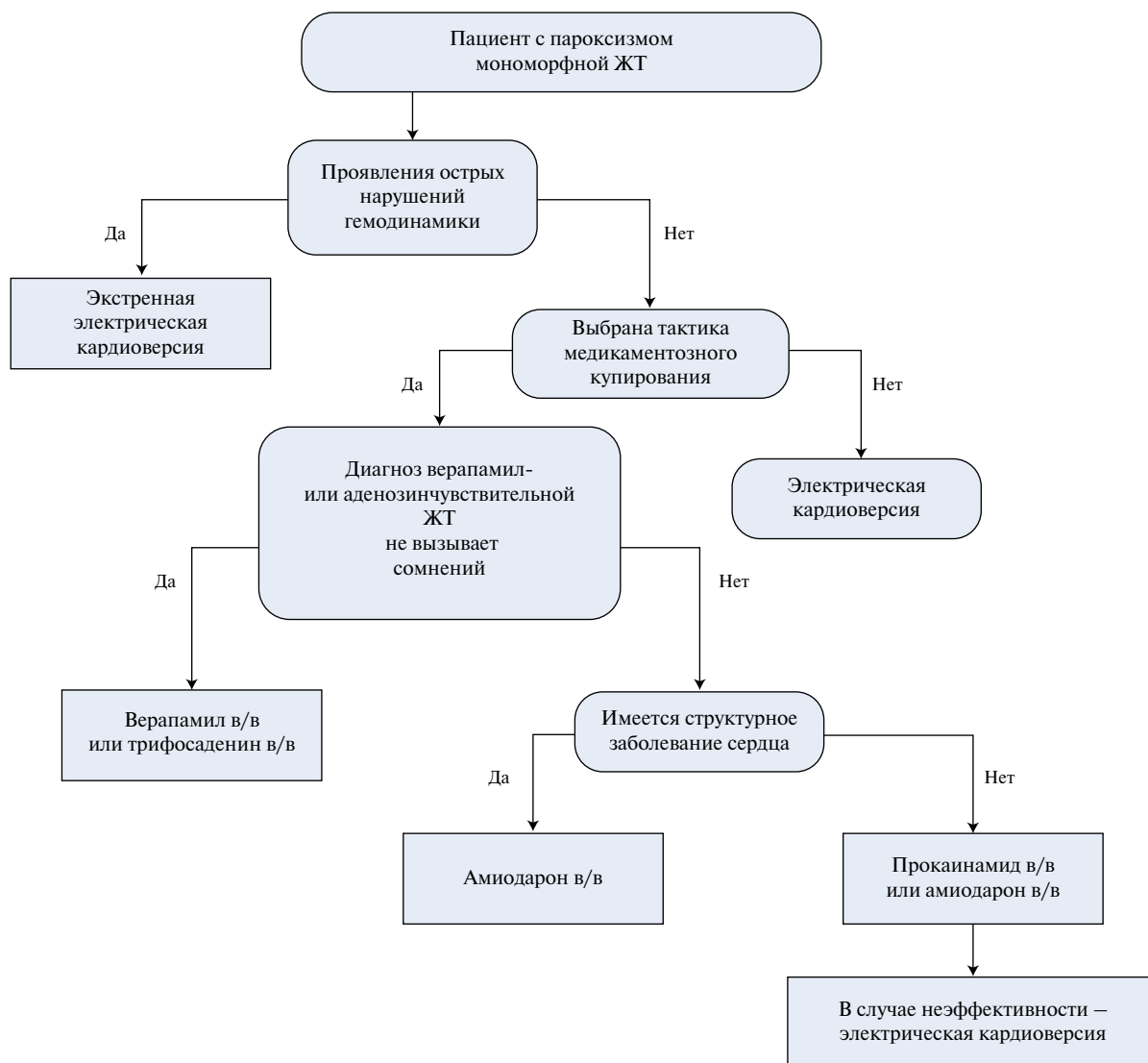
ААП для купирования пароксизмов ЖТ

Препарат (класс ¹)	Дозы и схемы	Применение	Параметры ЭКГ, требующие внимания	Частые побочные эффекты
Амиодарон** (III)	В/в струйно 5 мг/кг в течение 15-20 мин, далее в/в капельно: 1 мг/мин — 6 ч, 0,5 мг/мин — 18 ч (до 1200 мг в сут.)	ЖТ у пациентов со структурным поражением сердца, после перенесенного ИМ, в т.ч. при патологической ГЛЖ, ХСН, ЖТ после кардиологических операций, ЖТ у пациентов с ИКД***	Синусовая брадикардия ≤ 50 уд./мин. Угнетение АВ-проведения (блокады II-III ст.), QRS >160 мс, QT ≥ 500 мс	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ-проводимости, возрастание порога дефибрилляции, ЖТ типа TdP (редко)
Лидокаин** (IB)	1-2 мг/кг в/в струйно (100-200 мг) в течение 3-5 мин, при необходимости далее в/в капельно 1-4 мг/мин	ЖТ у пациентов в остром периоде ИМ, ЖТ вследствие интоксикации сердечными гликозидами, после кардиохирургических операций	Значимо не влияет на интервалы ЭКГ. Может сокращать QTc	Делирий, психоз, эпилептические припадки, тремор, дизартрия (при дозах капельного введения 1 г/сут. и более)
Прокаиnamид** (IA)	В/в струйно 10-17 мг/кг в течение 20-50 мин, затем при необходимости в/в капельно 1-4 мг/мин	ЖТ у пациентов без структурной патологии сердца и ХСН	Синусовая брадикардия ≤ 50 уд./мин. Угнетение АВ-проведения (блокады II-III ст.), QRS >160 мс, QT ≥ 500 мс	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ-проводимости, нарушения внутрижелудочковой проводимости, возрастание порога дефибрилляции, ЖТ типа TdP
#верапамил** (IV)	В/в струйно 2,5-5 мг каждые 15-30 мин	“Идиопатические” ЖТ: Из выносящего тракта ПЖ, ЛЖ. Фасцикулярная ЖТ	Синусовая брадикардия ≤ 50 уд./мин. Угнетение АВ-проведения (блокады II-III ст.)	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ-проводимости, острая СН. Противопоказан при синдроме WPW и любых формах ХСН
#трифосаденин	В/в струйно 10 мг в течение 2 сек. Через 2 мин возможно повторное введение 20 мг в течение 2 сек, затем через 2 мин 30 мг в течение 2 сек [376]	“Идиопатические” ЖТ: Из выносящего тракта ПЖ, ЛЖ. Фасцикулярная ЖТ		Арест синусового узла или АВ-блокада II-III ст. (кратковременно). Возможно развитие пароксизма ФП. Одышка, бронхоспазм
#магния сульфат**	2-4 г в/в струйно медленно под контролем АД	ЖТ типа TdP при СУИQT различной этиологии		Артериальная гипотония

Примечание: ¹ — согласно классификации E. Vaughan Williams в модификации D. Harrison.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АД — артериальное давление, в/в — внутривенное введение, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СУИQT — синдром удлиненного интервала QT, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, TdP — torsades de pointes, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Приложение Б. Алгоритмы действий врачей

**Рис. 1.** Алгоритм купирования пароксизма ЖТ.**Сокращения:** в/в — внутривенное введение, ЖТ — желудочковая тахикардия.

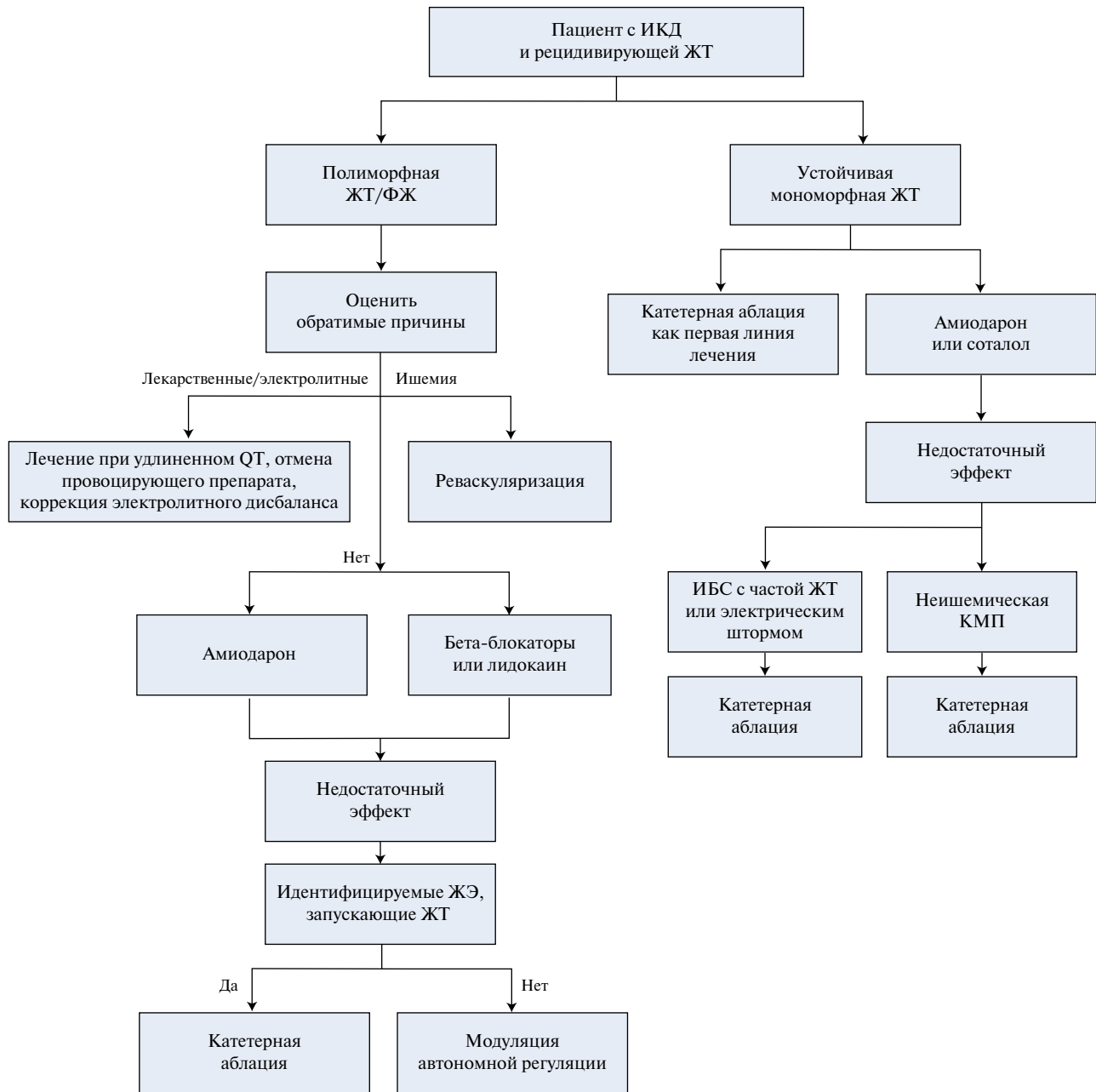


Рис. 2. Лечение рецидивирующей ЖТ у пациентов с ИБС и неишемической кардиомиопатией.

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, ФЖ — фибрилляция желудочков.

Приложение В. Информация для пациента

Желудочковые нарушения ритма

Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть

Основная терминология

ЖНР или ЖТА — обобщенное название расстройств сердечного ритма, при которых источник патологической электрической активности находится в ткани желудочков сердца.

Внезапная смерть — непредвиденное смертельное событие, не связанное с травмой и возникающее в течение 1 ч с момента появления симптомов у практически здорового человека. Если смерть произошла без свидетелей, о внезапной смерти говорят в том случае, если погибший находился в удовлетворительном состоянии за 24 ч до смерти.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) — термин применяется, если внезапная смерть возникла у пациента с известным при жизни врожденным или приобретенным потенциально фатальным заболеванием сердца, или патология сердечно-сосудистой системы была выявлена посмертно и могла быть причиной смерти, или если очевидные внесердечные причины смерти не были выявлены, и нарушение ритма служит наиболее вероятной причиной смерти.

Социальная значимость

ВСС как необратимый исход и результат ВОС достигает 50% среди других исходов у лиц 35–50 лет, преимущественно мужского пола, однако в последнее время наблюдается тенденция к увеличению доли лиц женского пола, а также подросткового и юношеского возраста.

Почти в половине случаев остановка сердца у лиц старше 40 лет происходит без известных заболеваний сердца, однако большинство из них при этом имеют недиагностированную ИБС. Снижение заболеваемости ИБС и другими видами сердечной патологии привело к уменьшению количества случаев ВСС почти на 40%. Существует генетическая предрасположенность к внезапной смерти. Описано прогностическое значение семейного анамнеза внезапной смерти — при наличии одного случая внезапной смерти в семье относительный ее риск возрастает практически вдвое, а при двух случаях внезапной смерти в семье риск увеличивается в 9 раз.

Бдительность по отношению к ЭКГ и ЭхоКГ-признакам наследственных аритмогенных заболеваний является важной частью клинической практики и позволяет своевременно выявить лица с высоким риском ВСС. Скрининг ближайших родственников жертв внезапной смерти позволяет выявить лица в зоне риска, назначить соответствующее лечение и тем самым предотвратить другие случаи внезапной смерти в этой семье.

Клинические проявления

Клинические проявления ЖТА могут существенно различаться — от абсолютной бессимптомности до сердцебиения, дискомфорта в груди, загрудинной боли, удушья, головокружения, пресинкопальных и синкопальных состояний. Учащенное сердцебиение, предобморочное состояние и обмороки — три наиболее важных симптома, которые требуют визита к врачу и дополнительного обследования.

Коррекция сердечно-сосудистых факторов риска неблагоприятных исходов

Пациент должен знать об имеющихся у него и членов его семьи сердечно-сосудистых факторах риска — курении, избыточной массе тела, психоэмоциональном стрессе, малоподвижном образе жизни, повышенном уровне холестерина. Влияние указанных факторов риска может быть снижено. Особенно важна коррекция изменяемых факторов риска при наличии у пациента и членов его семьи некорректируемых факторов риска, к которым относятся: наличие в семейном анамнезе ВСС, ранних мозговых инсультов, ИМ, сахарного диабета; также к данным факторам относят мужской пол, пожилой возраст, физиологическую или хирургическую менопаузу у женщин.

Коррекцию факторов риска требуется проводить не только пациенту, но и членам его семьи. Она осуществляется путем реализации программ семейной первичной профилактики и воспитания, составленных лечащим врачом:

- Индекс массы тела (Кетле) = масса тела в килограммах/(рост в м²);
- Индекс талия/бедра (ИТБ): ИТБ = ОТ/ОБ, где ОТ (окружность талии) — наименьшая окружность, измеренная над пупком; ОБ (окружность бедер) — наибольшая окружность, измеренная на уровне ягодиц;
- Интерпретация уровня холестерина плазмы:
 - Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПН) для пациентов с очень высоким риском <1,8 ммоль/л или его снижение не менее чем на 50% от исходного уровня, если он находился в диапазоне 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл);
 - Целевой уровень холестерина ЛНП для пациентов с высоким риском <2,6 ммоль/л или его снижение не менее чем на 50% от исходного уровня, если он находился в диапазоне 2,6–5,2 ммоль/л (100–200 мг/дл);

- Целевой уровень холестерина ЛНП для пациентов с низким и умеренным риском <3 ммоль/л;
- Липопротеины высокой плотности (ЛВП) $>1,2$ ммоль/л (у женщин), $>1,0$ ммоль/л (у мужчин);
- Целевой уровень триглицеридов $<1,7$ ммоль/л;
- Уровень глюкозы в плазме крови натощак не $>6,1$ ммоль/л;
- Уровень мочевой кислоты сыворотки крови <420 мкмоль/л (у мужчин), <360 мкмоль/л (у женщин).

Базовые советы пациенту и его семье

1. Достаточным считается сон не менее 7 ч/сут.;
2. Масса тела должна приближаться к идеальной (ИМТ <25 кг/м²). Для этого суточная калорийность пищи в зависимости от массы тела и характера работы должна составлять от 1500 до 2000 ккал. Потребление белка — 1 г/кг массы тела в сут., углеводов — до 50 г/сут., жиров — до 80 г/сут.
3. Желательно вести дневник питания; пациенту настоятельно рекомендуется избегать жирных, сладких блюд, отдавать предпочтение овощам, фруктам, злаковым и хлебу грубого помола;
4. Ограничение потребления соли до 5 г/сут.;
5. Следует употреблять в пищу продукты, богатые калием (свежие фрукты, овощи, курага, печеный картофель);
6. Необходимо прекратить или ограничить курение;
7. Потребление алкоголя следует ограничить до 30 мл/сут. в пересчете на абсолютный этанол;
8. Согласование с лечащим врачом индивидуально приемлемых для пациента нагрузок: пешие прогулки, езда на велосипеде, ходьба на лыжах, работа в саду;
9. Психологический стресс на производстве и в быту контролируется правильным образом жизни. Следует ограничить продолжительность рабочего дня и домашних нагрузок, избегать ночных смен, командировок;
10. Юношам, занимающимся спортом, нельзя злоупотреблять пищевыми добавками для наращивания мышечной массы и исключить прием анаболических стероидов.

Советы пациенту с имплантированным ИКД*** и/или устройством СРТ

- Запрещается подвергаться воздействию мощных магнитных и электромагнитных полей, а также непосредственному воздействию любых магнитов вблизи места имплантации;
- Запрещается подвергаться воздействию электрического тока;
- Выполнение МРТ запрещено; исключения составляют системы ИКД и СРТ-Д (электроды и устройство), имеющие отметку о МРТ-совместимости;
- Запрещается наносить удары в грудь в область имплантации ИКД/СРТ-Д, пытаться сместить аппарат под кожей;
- Запрещается садиться за руль транспортного средства в первые 3 мес. после имплантации ИКД/СРТ-Д, а также в течение 3 мес. после обоснованного срабатывания ИКД;
- Запрещается применять монополярную электрокоагуляцию при хирургических вмешательствах (в т.ч. эндоскопических), применение биполярной коагуляции должно быть максимально ограничено;
- Следует ограничить применение перфораторов и электродрелей, а также газонокосилок; косить вручную и колоть дрова необходимо с осторожностью, по возможности лучше отказаться от данного вида деятельности;
- Нежелательны большие нагрузки на плечевой пояс;
- Можно пользоваться компьютером и подобными ему устройствами, в т.ч. портативными;
- Можно выполнять любые рентгеновские исследования, в т.ч. КТ;
- Можно работать по дому или на земельном участке, использовать электроинструмент, при условии его исправности;
- Можно заниматься спортом, избегая контактно-травматических видов;
- Пациент с ИКД/СРТ-Д должен своевременно являться к врачу для проверки устройства с использованием соответствующего программатора;
- Пациент с ИКД/СРТ-Д должен знать название, модель имплантированного устройства; крайне желательно всегда иметь при себе паспорт, информационные данные об ИКД/СРТ-Д.

Советы пациенту после проведения интервенционного лечения ЖНР

- Ограничение среднетяжелых, тяжелых физических нагрузок в течение от 1 до 3 мес. после интервенционного лечения ЖНР;
- Строгое соблюдение двигательного режима, рекомендаций по приему медикаментозных препаратов;
- Регулярное посещение лечащего врача с оценкой состояния здоровья, ЭКГ-контролем не реже 1 раза в 6 мес.;

- При возникновении приступа аритмии, сопровождающегося головокружением, слабостью, потерей сознания, учащенным сердцебиением, — вызов скорой медицинской помощи; желательна ЭКГ-фиксация нарушений ритма;

- По показаниям, рекомендациям лечащего врача может быть необходимо проведение контрольного ЭхоКГ исследования, суточного мониторинга ЭКГ.

Принципы наблюдения пациента у лечащего врача

- Плановые визиты к лечащему врачу для контроля состояния здоровья показаны в среднем 1 раз в полгода;

- Пациенту желательно знать названия и дозировки принимаемых препаратов;

- Целесообразно проведение ЭКГ-контроля при визите к лечащему врачу;

- При ухудшении самочувствия рекомендован внеплановый осмотр лечащего врача.

Неотложные состояния, требующие вызова скорой медицинской помощи

- При возникновении эпизода аритмии, сопровождающегося головокружением, слабостью, предобморочным состоянием, потерей сознания, учащенным сердцебиением, показан вызов скорой медицинской помощи для контроля и стабилизации состояния, определения показаний к возможной госпитализации в стационар;

- При возникновении эпизодов предобморочных состояний, потери сознания рекомендован вызов скорой медицинской помощи для контроля и стабилизации состояния, определения показаний к возможной госпитализации в стационар;

- При возникновении срабатываний ИКД/СРТ-Д рекомендован вызов скорой медицинской помощи для контроля и стабилизации состояния, определения показаний к возможной госпитализации в стационар;

- Пациентам с возникшими осложнениями после катетерной аблации рекомендована скорейшая госпитализация в специализированный стационар для проведения необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шкала SCORE

Название на русском языке: Шкала SCORE

Оригинальное название (если есть): SCORE scale (Systematic COronary Risk Evaluation)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): http://www.heartscore.org/ru_RU

Тип (подчеркнуть):

— шкала оценки

— индекс

— вопросник

— другое (уточнить):

Назначение: клинический инструмент для оценки риска смертельного ССЗ в течение 10 лет. Настоящая шкала разработана для стран с высоким уровнем смертности от ССЗ (включая Россию) на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровень систолического АД и ОХС. Уровень ХС ЛВП не учитывается. Общая оценка риска с помощью SCORE рекомендуется у бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП или СГХС.

Содержание (шаблон):

Женщины					Мужчины				
САД	Не курит				Лет	Не курит			
	Курит					Курит			
180	12	13	14	15	70	24	26	30	33
160	10	11	12	13		20	22	25	28
140	8	9	10	10		16	18	21	24
120	7	7	8	9		13	15	17	20
180	7	8	8	9	65	15	17	20	23
160	5	6	6	7		12	14	16	18
140	4	4	5	5		9	11	12	14
120	3	3	4	4		7	8	10	11
180	4	4	5	5	60	10	11	13	15
160	3	3	3	4		7	8	10	11
140	2	2	2	3		5	6	7	8
120	1	1	2	2		4	4	5	6
180	2	2	3	3	55	6	7	9	10
160	1	2	2	2		4	5	6	7
140	1	1	1	1		3	3	4	5
120	1	1	1	1		2	2	3	3
180	1	1	2	2	50	4	5	6	7
160	1	1	1	1		2	3	3	4
140	0	0	1	1		2	2	2	3
120	0	0	0	0		1	1	1	2
180	0	0	1	1	40	2	2	2	3
160	0	0	0	0		1	1	1	2
140	0	0	0	0		0	1	1	1
120	0	0	0	0		0	0	0	1

■ <1% ■ 1-4% ■ 5-9% ■ ≥10%

Ключ (интерпретация):

Уровень суммарного СС риск по шкале SCORE:

<1% — низкий;

от 1% до 4% — средний или умеренно повышенный;

от 5% до 9% — высокий;

>10% — очень высокий.

Пояснения: нет

Сокращения: ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

CHA₂DS₂-VASc. Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП/трепетанием предсердий

Название на русском языке: CHA₂DS₂-VASc. Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП/трепетанием предсердий

Оригинальное название (если есть): CHA₂DS₂-VASc

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Olesen, Jonas Bjerring, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ. 2011;342:d124.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: клинический инструмент для прогнозирования риска ишемического инсульта и системного тромбоэмболизма при ФП.

Содержание (шаблон):

Фактор риска	Баллы
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
Возраст ≥75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Застойная СН/дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ ≤40%)	1
Сосудистое заболевание (ИМ в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса.

Ключ (интерпретация):

Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Ожидаемая частота инсультов за год
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Пояснения: нет



Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА); Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ)

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации

Рабочая группа: Аракелян М. Г.*, Бокерия Л. А. (Сопредседатель), Васильева Е. Ю., Голицын С. П. (Сопредседатель), Голухова Е. З. (Сопредседатель), Горев М. В., Давтян К. В., Драпкина О. М., Кропачева Е. С., Кучинская Е. А., Лайович Л. Ю., Миронов Н. Ю., Мишина И. Е., Панченко Е. П., Ревшвили А. Ш. (Сопредседатель), Рзаев Ф. Г., Татарский Б. А., Уцумева М. Д., Шахматова О. О., Шлевков Н. Б., Шпектор А. В., Андреев Д. А., Артюхина Е. А., Барбараш О. Л., Галявич А. С., Дупляков Д. В., Зенин С. А., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Новикова Н. А., Попов С. В., Филатов А. Г., Шляхто Е. В., Шубик Ю. В.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов, член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: клинические рекомендации, фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, антикоагулянтная терапия, антагонисты витамина К, прямые пероральные антикоагулянты, тройная антитромбоцитарная терапия, контроль ритма, электрическая кардиоверсия, медикаментозная кардиоверсия, контроль частоты, антиаритмическая терапия, катетерная абляция, хирургическое лечение фибрилляции предсердий, окклюзия ушка левого предсердия.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mariarakelyan@gmail.com

Для цитирования: Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю., Голицын С. П., Голухова Е. З., Горев М. В., Давтян К. В., Драпкина О. М., Кропачева Е. С., Кучинская Е. А., Лайович Л. Ю., Миронов Н. Ю., Мишина И. Е., Панченко Е. П., Ревшвили А. Ш. (Сопредседатель), Рзаев Ф. Г., Татарский Б. А., Уцумева М. Д., Шахматова О. О., Шлевков Н. Б., Шпектор А. В., Андреев Д. А., Артюхина Е. А., Барбараш О. Л., Галявич А. С., Дупляков Д. В., Зенин С. А., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Новикова Н. А., Попов С. В., Филатов А. Г., Шляхто Е. В., Шубик Ю. В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594

2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation of Russian Scientific Society of Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Cardiac Pacing, Russian Association of Cardiovascular Surgeons

Approved by the Scientific and Practical Council of the Russian Ministry of Health

Task Force: Arakelyan M. G.*, Bockeria L. A. (Co-chair), Vasilieva E. Yu., Golitsyn S. P. (Co-chair), Golukhova E. Z. (Co-chair), Gorev M. V., Davtyan K. V., Drapkina O. M., Kropacheva E. S., Kuchinskaya E. A., Lajovich L. Yu., Mironov N. Yu., Mishina I. E., Panchenko E. P., Revishvili A. Sh. (Co-Chair), Rzaev F. G., Tatarsky B. A., Utsumueva M. D., Shakhmatova O. O., Shlevkov N. B., Shpektor A. V., Andreev D. A., Artyukhina E. A., Barbarash O. L., Galyavich A. S., Duplyakov D. V., Zenin S. A., Lebedev D. S., Mikhailov E. N., Novikova N. A., Popov S. V., Filatov A. G., Shlyakhto E. V., Shubik Yu. V.

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: clinical guidelines, atrial fibrillation, ischemic stroke, anticoagulant therapy, vitamin K antagonists, direct oral anticoagulants, triple antiplatelet therapy, rhythm control, electrical cardioversion, pharmacological cardioversion, rate control, antiarrhythmic therapy, catheter ablation, atrial fibrillation surgical treatment, left atrial appendage occlusion.

For citation: Arakelyan M. G., Bockeria L. A., Vasilieva E. Yu., Golitsyn S. P., Golukhova E. Z., Gorev M. V., Davtyan K. V., Drapkina O. M., Kropacheva E. S., Kuchinskaya E. A., Lajovich L. Yu., Mironov N. Yu., Mishina I. E., Panchenko E. P., Revishvili A. Sh., Rzaev F. G., Tatarsky B. A., Utsumueva M. D., Shakhmatova O. O., Shlevkov N. B., Shpektor A. V., Andreev D. A., Artyukhina E. A., Barbarash O. L., Galyavich A. S., Duplyakov D. V., Zenin S. A., Lebedev D. S., Mikhailov E. N., Novikova N. A., Popov S. V., Filatov A. G., Shlyakhto E. V., Shubik Yu. V. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4594

*Corresponding author: mariarakelyan@gmail.com

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	192
Термины и определения	193
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	194
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	194
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	194
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	195
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	195
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	195
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	195
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	195
2.1. Жалобы и анамнез	196
2.2. Физикальное обследование	196
2.3. Лабораторные диагностические исследования	196
2.4. Инструментальные диагностические исследования	196
2.5. Иные диагностические исследования	197
2.5.1. Обследование пациентов с ФП перед назначением АКТ	197
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	197
3.1. Консервативное лечение	197
3.1.1. Рекомендации по профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП	197
3.1.1.1. Основные положения по профилактике инсульта и СЭ у пациентов с ФП	198
3.1.1.2. Профилактика инсульта и СЭ при кардиоверсии	199
3.1.1.3. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с ФП	201
3.1.1.4. Профилактика кровотечений на фоне АКТ. Антитромботическое лечение пациентов с ФП после перенесенных геморрагических осложнений	202
3.1.1.5. Рекомендации по комбинированной терапии ОАК и ингибиторами агрегации тромбоцитов у пациентов с ФП, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам или перенесших острый коронарный синдром	203
3.1.1.6. АКТ и инвазивные вмешательства	204
3.1.2. Стратегии лечения пациентов с ФП и ТП	205
3.1.2.1. Контроль частоты сердечных сокращений	206
3.1.2.1.1. Лекарственные препараты для контроля ЧСС	206
3.1.2.1.2. Выбор препарата для контроля ЧСС	206
3.1.2.2. Восстановление синусового ритма	207
3.1.2.2.1. Пероральные ААП для восстановления синусового ритма (“таблетка в кармане”)	208
3.1.2.2.2. Электрическая кардиоверсия	208
3.1.2.2.3. Медикаментозная кардиоверсия	208
3.1.2.2.4. Иные способы восстановления синусового ритма	209
3.1.2.3. Медикаментозная профилактика ФП и ТП	209
3.1.2.3.1. Лекарственные препараты для профилактики ФП	209
3.1.2.3.2. Выбор препарата для профилактики ФП и ТП в различных клинических ситуациях	210
3.2. Хирургическое и интервенционное лечение фибрилляции предсердий	211
3.2.1. Катетерная абляция при ФП	211
3.2.2. Катетерная абляция ТП	212
3.2.3. Хирургические методы лечения ФП	213
3.2.4. Модификация АВ-соединения	214
3.2.5. Периоперационное ведение пациентов	215
3.2.6. Нефармакологические методы профилактики ТЭО. Оклюзия уЛП для профилактики инсульта	216
3.3. Фибрилляция и трепетание предсердий у особых категорий пациентов	216
3.3.1. ФП у пациентов с АГ	216
3.3.2. ФП и ТП у пациентов с синдромом WPW	217
3.3.3. ФП у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией	217
3.3.4. ФП и ТП при каналопатиях или аритмогенной дисплазии правого желудочка	217
3.3.5. Пациенты с СН	217
3.3.6. ФП у пациентов пожилого и старческого возраста	218
3.3.7. Тактика ведения беременных с ФП	218
3.3.8. ФП у спортсменов	219
3.3.9. Взрослые пациенты с врожденными пороками сердца	219
3.3.10. Пациенты с клапанными пороками сердца	219
3.3.11. Пациенты с ОКС	219
3.3.12. Пациенты с СД	220
3.3.13. Пациенты с заболеваниями легких	220
3.3.14. Пациенты с гипертиреозом	220
3.3.15. Пациенты с заболеваниями почек	221

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	221
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	222
6. Организация оказания медицинской помощи	223
6.1. Показания для плановой госпитализации	223
6.2. Показания для экстренной госпитализации	223
6.3. Показания для выписки пациента из стационара	224
6.4. Иные организационные технологии	224
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	224
8. Критерии оценки качества медицинской помощи	225
Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	236
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	236
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	238
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	239
Приложение В. Информация для пациентов	251
Приложение Г1. Справочная информация	251
Приложение Г2. Справочная информация	252

Список сокращений и условных обозначений

ААП — антиаритмические препараты
 ААТ — антиаритмическая терапия
 АВ — атриовентрикулярный
 АВК — антагонисты витамина К
 АГ — артериальная гипертензия
 АД — артериальное давление
 АКТ — антикоагулянтная терапия
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II
 АСК — ацетилсалициловая кислота
 АСТ — аспартатаминотрансфераза
 АЧТВ — активированное частичное тромбиновое время
 в/в — внутривенное введение
 ВНОА — Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции
 ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов
 ВПС — врожденный порок сердца
 ВСС — внезапная сердечная смерть
 ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
 ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
 ДАТ — двойная антитромботическая терапия
 ДПП — дополнительный путь проведения
 ЕОК — Европейское общество кардиологов
 ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
 иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
 ИИ — ишемический инсульт
 КК — клиренс креатинина
 КТ — компьютерная томография
 ЛВ — легочные вены
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛП — левое предсердие
 МНО — международное нормализованное отношение
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 ОАК — пероральные антикоагулянты
 ОКС — острый коронарный синдром
 ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты
 РКО — Российское кардиологическое общество
 РЧА — радиочастотная абляция
 СД — сахарный диабет
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СН — сердечная недостаточность
 СЭ — системные тромбоемболии
 ТАТ — тройная антитромботическая терапия
 ТИА — транзиторная ишемическая атака
 ТП — трепетание предсердия
 ТЭО — тромбоемболические осложнения
 УДД — уровень достоверности доказательств
 уЛП — ушко левого предсердия
 УУР — уровень убедительности рекомендаций
 ФВ — фракция выброса
 ФК — функциональный класс
 ФП — фибрилляция предсердий
 ФР — фактор риска
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
 ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиограмма
 ЭКС — электрокардиостимулятор
 ЭЧПР — эпизоды частого предсердного ритма
 ЭхоКГ — эхокардиография
 β-АБ — бета-адреноблокаторы
 NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца
 WPW — Вольфа-Паркинсона-Уайта (синдром/феномен)
 Селективные блокаторы кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце — блокаторы “медленных” кальциевых каналов селективные с прямым влиянием на кардиомиоциты.

Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий

Дополнительными указательными значками обозначены: ** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, *** — медицинские изделия в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, # — лекарственный препарат используется вне зарегистрированных показаний.

Термины и определения

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [1].

Заболевание — возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма [2].

Инструментальная диагностика — диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов.

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [3].

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента [2].

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов, и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины “клиническое испытание” и “клиническое исследование” являются синонимами [4].

Лабораторная диагностика — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [5].

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и/или медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности [2].

Медицинский работник — физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность [2].

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния [2].

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и/или физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи [2].

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом [6].

Тезис-рекомендация — положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [7].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [7].

Хирургическое лечение — метод лечения заболеваний путем разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая распространенная разновидность наджелудочковой тахикардии с хаотической электрической активностью предсердий с частотой 350–700 в мин (с отсутствием Р-волны на электрокардиограмме (ЭКГ)), исключающей возможность их координированного сокращения, и, как правило, нерегулярным ритмом желудочков.

Трепетание предсердий (ТП) — наджелудочковая тахикардия, характеризующаяся возбуждением предсердий с частотой 250–350 в мин (“волны трепетания” с отсутствием изолинии на ЭКГ) вследствие процесса *macro re-entry* вокруг определенного анатомического или функционального препятствия (как правило, с участием трикуспидального клапана).

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Развитие и сохранение ФП и ТП, как и любого устойчивого нарушения ритма сердца, невозможно без наличия триггера, запускающего аритмию, и субстрата, ее поддерживающего. В большинстве случаев развитие устойчивого пароксизма происходит на фоне структурного ремоделирования миокарда предсердий. Ремоделирование предсердий характеризуется пролиферацией и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты с формированием фиброза. Структурное ремоделирование приводит к электрической диссоциации между мышечными волокнами и локальной неоднородностью проведения возбуждения. Этот электроанатомический субстрат вызывает появление множественных небольших очагов циркуляции возбуждения (*re-entry*), которые могут поддерживать аритмию. В соответствии с теорией множества волн возбуждения ФП поддерживается в результате хаотичного проведения независимых мелких кругов возбуждения по сократительной мускулатуре предсердий. Если число волновых фронтов не снижается до критического уровня, множественные мелкие волны активации обеспечивают сохранение аритмии; при этом развивается феномен, когда “фибрилляция предсердий поддерживает фибрилляцию предсердий”.

Наиболее важную роль в возникновении и поддержании пароксизмальной ФП играет структура легочных вен (ЛВ), ткань которых характеризуется более коротким рефрактерным периодом. Абляция участков с преобладанием высокой частоты импульсации, которые чаще всего локализируются в области соединения ЛВ с левым предсердием (ЛП), приводит к нарастающему удлинению длительности цикла ФП и восстановлению синусового ритма у больных с пароксизмальной ФП.

В большинстве случаев определить точную этиологию ФП не представляется возможным. Наряду с этим существует ряд ассоциированных клинических состояний, являющихся маркерами повышенного риска развития нарушения ритма сердца. К ним относятся:

- Приобретенные или врожденные структурные патологии миокарда, перикарда, клапанного аппарата и/или магистральных сосудов [8].

- Артериальная гипертензия (АГ); повышает риск развития не только ФП, но и острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

- Ишемическая болезнь сердца (ИБС); выявляется у 20% пациентов с ФП [9, 10]. Механизм патогенетического влияния обусловлен в т.ч. и ишемией кардиомиоцитов предсердий.

- Клинически выраженная сердечная недостаточность (СН) II–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (НЮНА) [9, 10]. ФП встречается у 30–40% пациентов с СН III–IV ФК. При этом возможно как развитие ФП на фоне уже существующей СН (из-за увеличения давления в предсердиях и перегрузки объемом, вторичной дисфункции клапанов сердца и хронической активации нейрогуморальных систем), так и обратный механизм (тахикардитическая кардиомиопатия или декомпенсация СН вследствие ФП).

- Нарушение функции щитовидной железы. В последних эпидемиологических исследованиях гипертиреоз или гипотиреоз у пациентов с ФП диагностировали достаточно редко [9, 10], однако не только нарушения, но и субклиническая дисфункция щитовидной железы также может вносить вклад в развитие аритмии.

- Возраст. Согласно многочисленным клиническим исследованиям, риск развития ФП повышается у лиц старше 40 лет. Возраст также является одним из ключевых факторов при стратификации риска развития ТЭО.

- Избыточная масса тела и ожирение; наблюдается у 25% пациентов с ФП [10]. Согласно последним исследованиям, существует прямая корреляционная связь между толщиной и объемом эпикардиальной жировой ткани и риском развития ФП. Возможные патофизиологические механизмы включают воспалительное влияние эпикардиальной жировой ткани на миокард предсердий [11, 12].

- Сахарный диабет (СД) отмечается у 20% пациентов с ФП и может способствовать поражению предсердий.

- Синдром обструктивного апноэ во время сна, особенно в сочетании с АГ, СД и структурным заболеванием сердца, может быть патогенетическим фактором ФП, поскольку апноэ вызывает увеличение

давления в предсердиях, их размера или изменение состояния вегетативной системы.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность ФП в общей популяции составляет 1-2%, при этом частота встречаемости увеличивается с возрастом — от <0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте 80 лет [13-17]. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин. В странах Европейского союза ожидается практически двукратное увеличение количества пациентов с данной патологией в ближайшие 50 лет [13-14].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

I48.0 — Пароксизмальная фибрилляция предсердий

I48.1 — Персистирующая фибрилляция предсердий

I48.2 — Хроническая фибрилляция предсердий

I48.3 — Типичное трепетание предсердий. Тип I трепетания предсердий

I48.4 — Атипичное трепетание предсердий. Тип II трепетания предсердий

I48.9 — Фибрилляция предсердий и трепетание предсердий неуточненное

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

С учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП/ТП:

Впервые диагностированная — ФП/ТП, которая не была диагностирована ранее, независимо от продолжительности аритмии или тяжести связанных с ней симптомов.

Пароксизмальная — самостоятельно купирующаяся, в большинстве случаев в течение 48 ч. Некоторые пароксизмы ФП/ТП могут продолжаться до 7 сут. Эпизоды ФП, купированные кардиоверсией в течение 7 дней, следует относить к пароксизмальной форме ФП/ТП.

Персистирующая — ФП, которая длится >7 дней, включая эпизоды, купированные кардиоверсией или медикаментозно спустя 7 сут. и более.

Длительно персистирующая — длительный эпизод ФП/ТП >1 года при условии выбора стратегии контроля ритма.

Постоянная — форма ФП/ТП, когда совместно пациентом и врачом принято согласованное решение не осуществлять попытки восстановления сердечного ритма. Соответственно, проведение интервенционных вмешательств, направленных на конт-

роль ритма, по определению не требуется. Однако если решение пересматривается в пользу стратегии контроля ритма, то аритмию следует классифицировать как длительно персистирующую ФП.

Согласно классификации Н. Wells (1979) выделяют 2 типа ТП:

Типичное трепетание (Тип I). Наблюдается у 90% пациентов. Характеризуется распространением волны мажор re-entry против часовой стрелки (наиболее часто) или по часовой стрелке (существенно реже) вокруг трехстворчатого клапана. Характерной особенностью данного типа ТП является обязательное повторное прохождение волны возбуждения по так называемому кава-трикуспидальному истмусу (перешейку).

Атипичное трепетание (Тип II). К атипичному ТП относятся все остальные виды предсердного мажор re-entry, не включающие в состав цепи повторного входа возбуждения область кава-трикуспидального истмуса.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Диагностическая картина ФП может варьировать от ощущения сердцебиения, одышки, тяжести в груди, расстройства сна, сонливости, слабости, психосоциальных расстройств до полного отсутствия какой-либо симптоматики [18-22].

На сегодняшний день для оценки выраженности симптомов аритмии и ее влияния на повседневную деятельность рекомендуется использование модифицированной шкалы EHRA [23]. Ее использование целесообразно для назначения лечения, ориентированного на снижение симптоматики и длительного наблюдения за качеством жизни пациентов.

• Использование модифицированной шкалы EHRA рекомендуется в клинической практике для оценки симптомов, связанных с ФП [24, 25].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Модифицированная классификация EHRA представлена в таблице П1 Приложения Г1.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

Для установки диагноза ФП/ТП необходимо наличие зарегистрированного эпизода аритмии с характерными ЭКГ-признаками длительностью не <30 сек.

Для ФП характерны:

• Абсолютно нерегулярные интервалы RR (не регистрируется в случаях сочетания ФП и атриовентрикулярной (АВ)-блокады III степени (синдром Фредерика).

- Отсутствие отчетливых зубцов Р на ЭКГ. В отдельных отведениях — чаще всего в отведении V1 — иногда определяется некоторая регулярная электрическая активность предсердий.

- Длительность предсердного цикла (если определяется), т.е. интервала между двумя последовательными возбуждениями предсердий (F-волн), обычно изменчива и составляет <200 мс, что соответствует частоте предсердного ритма >300 импульсов в мин.

Для ТП характерными ЭКГ-критериями являются:

- Регулярный предсердный ритм (волны F с циклом <240 мс) с частотой 250–350 в мин при одинаковых или изменяющихся интервалах RR. В некоторых случаях частота желудочкового ритма может существенно варьировать (обычно наблюдается кратное проведение с предсердий на желудочки в соотношении от 4:1 до 2:1, редко 1:1).

- Наличие волн F, имеющих при типичном ТП вид “пилообразной” кривой, особенно отчетливо видных в нижних отведениях (II, III, aVF).

- Скрининг ФП рекомендован пациентам старше 65 лет с использованием кратковременной записи ЭКГ либо пальпаторного исследования пульса или аускультации сердца [26].

ЕОК IV (УУР В, УДД 3)

- При наличии жалоб на эпизоды неритмичного сердцебиения и при отсутствии документированных эпизодов ФП/ТП при записи ЭКГ рекомендуется выполнение суточного мониторирования по Холтеру для исключения коротких пароксизмов ФП/ТП [27].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При наличии эпизода наджелудочковой тахикардии длительностью >30 сек с характерными ЭКГ-признаками ФП/ТП пациентам должен быть выставлен соответствующий диагноз и приняты все надлежащие меры по профилактике повторных пароксизмов и ТЭО.

2.1. Жалобы и анамнез

Жалобы при ФП/ТП довольно нетипичны и могут встречаться при других наджелудочковых аритмиях и других патологиях сердечно-сосудистой системы. Наиболее частые из них: ощущения сердцебиения, одышки, тяжести в груди, расстройства сна, сонливости, слабости, психосоциальных расстройств. У ряда пациентов отмечается полное отсутствие какой-либо симптоматики, и первым проявлением ФП могут быть ишемический инсульт (ИИ) или транзиторная ишемическая атака (ТИА).

- Рекомендуется собирать полный медицинский и семейный анамнез для оценки семейной предрасположенности и наличия факторов риска (ФР) развития ФП/ТП [28, 29].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

2.2. Физикальное обследование

- Всем больным ФП рекомендуется пальпаторное определение пульса в покое для выявления скрытой аритмии [28, 29].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- У всех пациентов с ФП рекомендуется выполнение тщательного объективного обследования, определения антропометрических данных для выявления избыточной массы тела/ожирения, полное обследование сердечно-сосудистой системы и выявление сопутствующей патологии [30].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Для верификации диагноза ФП/ТП использование лабораторных методов диагностики не требуется, однако детальное обследование пациента, в т.ч. с использованием лабораторных методов исследования, необходимо всем пациентам с документированной ФП при наличии показаний для назначения постоянной антикоагулянтной терапии (АКТ). Более детально вопрос будет рассмотрен в Разделе 2.5.1. Обследование пациентов с ФП перед назначением АКТ.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- С целью подтверждения наличия ФП всем пациентам с подозрением на ФП рекомендовано выполнение ЭКГ [23].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

- Пациентам, получающим антиаритмическую терапию (ААТ), рекомендуется регулярное выполнение ЭКГ в 12 отведениях с целью оценки безопасности и эффективности лечения [28, 29].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Выполнение длительного мониторирования ЭКГ рекомендовано симптомным пациентам для оценки адекватности контроля частоты и уточнения взаимосвязи между приступами ФП и жалобами [23].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с ФП рекомендовано проведение трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) для оценки сердечной структуры и функции [32].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ТИА или ИИ рекомендуется скрининг с помощью регистрации кратковременной ЭКГ с последующим мониторированием ЭКГ в течение как минимум 72 ч для выявления ФП [31, 33].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

- Рекомендуется изучение диагностической информации электрокардиостимулятора (ЭКС)*** и имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД)*** на регулярной основе с целью выявления эпизодов частого предсердного ритма (ЭЧПР) при

проведении планового программирования имплантируемых устройств [34].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Для детекции ФП пациентам, которым проведена имплантация ЭКС и ИКД, имеющим предсердный электрод, рекомендована активация функции регистрации внутрисердечной электрограммы, если это не предусмотрено номинальными настройками ЭКС***. Всем пациентам с зарегистрированными ЭЧПР показан анализ внутрисердечных электрограмм для выявления истинной ФП. У пациентов с высоким риском ТЭО может быть рассмотрено назначение пероральных антикоагулянтов (ОАК) без подтверждения ФП на ЭКГ, при этом длительность ЭЧПР должна составлять не <5-6 мин.

- У пациентов с криптогенным инсультом рекомендовано рассматривать возможность дополнительного мониторинга ЭКГ с использованием неинвазивных мониторов или имплантируемых петлевых регистраторов для выявления бессимптомной ФП [35].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

- Систематический ЭКГ-скрининг для выявления ФП рекомендовано рассматривать у пациентов с высоким риском инсульта или старше 75 лет [36, 37].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 4)

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Обследование пациентов с ФП перед назначением АКТ

Перед назначением любого антикоагулянта рекомендовано провести обследование пациента, направленное на исключение анемии, определение функции печени и почек, а также выявление потенциальных источников кровотечений. Особое внимание стоит обращать на наличие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), заболеваний печени, мочекаменной болезни и воспалительных заболеваний мочеполовой системы, хронического геморроя, злокачественных новообразований, миомы матки, аневризмы аорты и ее ветвей, включая интракраниальные артерии. Всем пациентам с эритроцитурией показано проведение ультразвукового исследования почек и мочевыводящих путей для исключения мочекаменной болезни, опухолей, воспалительных заболеваний и т.п. Женщинам с анамнезом аномальных маточных геморрагий показан осмотр гинеколога с целью исключения дисфункциональных кровотечений и опухолей как причины кровотечений. Пациентам с рефрактерной АГ или СД показан осмотр окулиста. В сложных случаях решение о назначении антикоагулянтов должно приниматься консилиумом экспертов заинтересованных специальностей.

- Всем пациентам перед назначением ОАК рекомендовано проведение развернутого клинического анализа крови (с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, количества тромбоцитов) для исключения анемии и тромбоцитопении [27, 38-43, 75].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам перед назначением ОАК рекомендовано определение уровня гепатоспецифических ферментов (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ)), общего билирубина, общего белка для исключения патологии печени [27, 38, 40-42, 75].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам перед назначением ОАК рекомендовано определение уровня креатинина крови с расчетом клиренса креатинина (КК) по формуле Кокрофта-Голта для исключения хронической болезни почек (ХБП) [27, 38, 40-44, 75].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам перед назначением ОАК рекомендовано определение исходного значения международного нормализованного отношения (МНО) для исключения нарушения синтеза факторов свертывания в печени [27, 33, 40-42, 75].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам перед назначением ОАК рекомендовано исследование клинического анализа мочи (для исключения эритроцитурii и альбуминурии) [27, 40-42, 75].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам с анамнезом желудочно-кишечного кровотечения, эрозивно-язвенного поражения пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии для исключения обострения язвенной болезни и наличия острых эрозий [27, 45, 46, 75].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Пациентам, у которых диагностирована железодефицитная анемия, но отсутствуют явные источники кровотечения, следует рассмотреть необходимость проведения колоноскопии [45-47].

- Пациентам, недавно перенесшим инсульт (в предыдущие 8 нед.), а также при выраженном остаточном неврологическом дефиците и отсутствии данных нейровизуализации для исключения геморрагического характера инсульта и сосудистых мальформаций рекомендовано провести компьютерную томографию (КТ) и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и интракраниальных артерий [27, 48-50, 75].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативное лечение

3.1.1. Рекомендации по профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП

Важнейшей проблемой для пациентов с ФП является высокий риск ИИ и системных тромбоэмболий

(СЭ), которые чаще всего имеют кардиоэмболическое происхождение, что связано с тромбообразованием в ушке, реже — полости ЛП. В структуре всех ТЭО у пациентов с ФП >90% приходится на ИИ. Среди ИИ кардиоэмболический имеет наиболее плохой прогноз, что обусловлено высокой смертностью и развитием стойкой инвалидизации.

3.1.1.1. Основные положения по профилактике инсульта и СЭ у пациентов с ФП

- Всем пациентам с ФП, не связанной с поражением клапанов сердца, рекомендовано использовать шкалу CHA_2DS_2-VASc для оценки риска ТЭО (ИИ, ТИА и СЭ) [27, 51-54, 75].

ЕОК IА (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Шкала CHA_2DS_2-VASc представлена в таблице П1 Приложения Г2.

- Всем пациентам перед назначением антиромботической терапии рекомендовано оценивать риск кровотечения, выявлять немодифицируемые и модифицируемые ФР кровотечения [27, 39, 54-58, 75].

ЕОК IIaВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Для оценки риска кровотечений предложено использовать несколько шкал, наибольшее распространение имеет шкала $HAS-BLED$ (представлена в таблице П2 Приложения Г2). Сумма баллов по шкале $HAS-BLED \geq 3$ указывает на высокий риск кровотечений. Тем не менее расчетный высокий риск кровотечений не должен являться единственным ограничением к назначению антикоагулянтов. В первую очередь необходимо провести обследование пациента, направленное на выявление потенциальных источников кровотечений, и скорректировать модифицируемые ФР, а при наличии немодифицируемых ФР выбрать антикоагулянт, наиболее подходящий пациенту в соответствии с клиническими характеристиками (сопутствующие заболевания, риск инсульта, предпочтительный режим дозирования). Информация, перечисляющая модифицируемые и немодифицируемые ФР кровотечений, представлена в таблице П3 Приложения Г2.

- Постоянный прием ОАК с целью профилактики ТЭО рекомендован пациентам мужского пола с суммой баллов по шкале $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ и пациентам женского пола с суммой баллов по шкале $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$ [22, 40-42, 59-61, 76, 77].

ЕОК IА (УУР А, УДД 2)

- Назначение ОАК с целью профилактики ТЭО рекомендовано мужчинам с $CHA_2DS_2-VASc = 1$, принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациента [52, 62-66].

ЕОК IIaВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Основное преимущество ОАК, по данным рандомизированных клинических исследований, показано в первую очередь у пациентов с высоким риском ТЭО ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ у мужчин и $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$ у женщин). Истинная частота инсульта и СЭ у па-

циентов мужского пола, имеющих 1 балл по шкале CHA_2DS_2-VASc , значительно варьирует и составляет от 0,5 до 2,8% в год, что, наряду с оценкой индивидуального риска кровотечений, необходимо учитывать, принимая решение о назначении АКТ у данной категории пациентов.

- Назначение ОАК с целью профилактики ТЭО рекомендовано женщинам с $CHA_2DS_2-VASc = 2$, принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациента [52, 62-66].

ЕОК IIaВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Основное преимущество ОАК, по данным рандомизированных клинических исследований, продемонстрировано в первую очередь у пациентов с высоким риском ТЭО ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ у мужчин и $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$ у женщин). Истинная частота инсульта и СЭ пациентов женского пола, имеющих 2 балла по шкале CHA_2DS_2-VASc , значительно варьируется и составляет от 0,5 до 2,8% в год, что, наряду с оценкой индивидуального риска кровотечений, необходимо учитывать, принимая решение о назначении АКТ у данной категории пациентов.

- В случае назначения антагонистов витамина К (АВК) рекомендовано достижение максимального времени пребывания значений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0-3,0), которое следует регулярно оценивать [67-73].

ЕОК IА (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Во время подбора индивидуальной дозы варфарина** необходимо контролировать значение МНО каждые 3-4 дня до получения двух последовательных близких значений МНО в пределах целевого диапазона. Это позволяет говорить о достижении терапевтического диапазона антикоагуляции. В дальнейшем контроль МНО необходимо осуществлять 1 раз в 4-6 нед. В случае развития чрезмерной гипокоагуляции, изменения дозы варфарина** или назначения сопутствующей терапии, способной повлиять на уровень МНО, его значение необходимо определить через 4-5 дней для подтверждения пребывания МНО в терапевтическом диапазоне. Алгоритм подбора терапевтической дозы варфарина** приведен в таблице П4 Приложения Г2 [74].

Необходимо стремиться к поддержанию МНО в целевом диапазоне 2,0-3,0 у всех (в т.ч. у пожилых) пациентов. Оптимальным считается время пребывания значений МНО в терапевтическом диапазоне $\geq 65\%$. Принятые ранее значения МНО 1,6-2,2 для пожилых пациентов в настоящее время считаются неоправданно низкими в связи с двукратным увеличением риска инсульта при значениях МНО <2,0.

К более низким значениям МНО в пределах целевого диапазона (2,0-2,5) следует стремиться при приеме варфарина** в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК)*** или клопидогрелом** или при возобновлении терапии после кровотечения.

Алгоритмы смены оральных антикоагулянтов представлены в таблице П1 Приложения Б [75].

• Пациентам с неклапанной ФП, не получавшим ранее АКТ, в качестве препаратов первой линии рекомендовано назначение прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) — апиксабана** или дабигатрана этексилата**, или ривароксабана** (при отсутствии противопоказаний к их назначению) [40–42, 78–81].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Препараты, называемые ранее новыми ОАК (дабигатрана этексилат**, ривароксабан** и апиксабан**) — известны на протяжении >5 лет, поэтому присутствие в названии прилагательного “новые” стало не вполне актуальным, хотя этот термин прижился и понятен врачам. Более оправданным названием данной группы препаратов представляется аббревиатура ПОАК, отражающая непосредственный механизм действия данных лекарственных средств, а именно прямое ингибирование Ха фактора для апиксабана** и ривароксабана** и прямое ингибирование тромбина для дабигатрана этексилата**.

• Рекомендовано назначать полную дозу ПОАК (апиксабан** по 5 мг 2 раза/сут., дабигатрана этексилат** по 150 мг 2 раза/сут., ривароксабан** 20 мг 1 раз/сут.) как обеспечивающую максимальную защиту от инсульта (за исключением специальных показаний) [40–42, 80, 82].

ЕОК нет (УУР А, УДД 1)

Комментарии. При назначении ПОАК необходимо стремиться к назначению полной дозы препаратов, ограничивая использование сниженной дозы специальными показаниями:

1) дабигатрана этексилат** 110 мг 2 раза/сут. в случае возраста пациента ≥80 лет, сопутствующего приема верапамила**, повышенного риска геморрагических осложнений (особенно желудочно-кишечных кровотечений); у пациентов с КК <50 мл/мин при повышенном риске кровотечений, сопутствующем приеме амиодарона** или хинидина;

2) ривароксабан** 15 мг/сут. при значении КК 15–49 мл/мин;

3) апиксабан** 2,5 мг 2 раза/сут. у пациентов с ХБП и величиной КК 15–29 мл/мин или в случае наличия у пациента 2-х или более из следующих признаков: возраста ≥80 лет, массы тела ≤60 кг или величины креатинина крови ≥133 мкмоль/л.

Принятие решения о необходимости АКТ и выборе антикоагулянта у больных с ХБП и КК <15 мл/мин, или находящихся на программном гемодиализе, должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов с учетом всех особенностей пациента. В последнее время появились результаты небольших исследований, свидетельствующих о сопоставимой с варфарином безопасности использования апиксабана у пациентов с КК <15 мл/мин, или находящихся на программном гемодиализе.

• Если на фоне терапии варфарином** значения МНО часто находятся за пределами целевого диапазона (время в терапевтическом диапазоне ≤70%), рекомендовано назначение ПОАК (если нет противопоказаний) [40–42, 61, 72, 73, 83, 84].

ЕОК 1аА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Алгоритмы смены ОАК представлены в таблице П1 Приложения Б [75].

• Рутинное сочетание антикоагулянтов с ингибиторами агрегации тромбоцитов повышает риск кровотечений, поэтому не рекомендовано пациентам при отсутствии дополнительных показаний [85–89].

ЕОК 1ВВ (УУР А, УДД 3)

• Не рекомендовано назначение АКТ мужчинам и женщинам с ФП при отсутствии ФР ТЭО [51, 52, 55, 63, 64, 90].

ЕОК 1ВВ (УУР С, УДД 4)

• АСК**, клопидогрел** и их комбинация не рекомендованы для профилактики инсульта и СЭ у пациентов с ФП [57, 59, 91].

ЕОК 1IIА (УУР А, УДД 1)

• Пациентам с митральным стенозом умеренной или тяжелой степени либо с механическим искусственным клапаном сердца с целью профилактики ТЭО рекомендованы только АВК [40–42, 92–98].

ЕОК 1В (УУР С, УДД 4)

Комментарии. В случае назначения варфарина** пациентам с митральным стенозом умеренной или тяжелой степени терапевтический диапазон МНО составляет 2,0–3,0; у пациентов с механическим протезом клапана сердца целевое МНО определяется позицией и типом протеза. Длительность терапии варфарином** у пациентов с ФП без ревматического поражения сердца после установки биопротеза составляет 3 мес., после чего допустимо назначение ПОАК.

• ПОАК не рекомендованы для профилактики ТЭО пациентам с механическими клапанами сердца [40–42, 61, 93, 98–101].

ЕОК 1ВВ (УУР С, УДД 4)

• ПОАК не рекомендованы для профилактики ТЭО пациентам с умеренным и тяжелым митральным стенозом [40–42, 61, 99–101].

ЕОК 1IIС (УУР А, УДД 1)

3.1.1.2. Профилактика инсульта и СЭ при кардиоверсии

Восстановление синусового ритма у пациентов с ФП может осложниться инсультом или СЭ. Частота таких осложнений составляет в среднем 5–7%, тогда как применение профилактической АКТ может снизить этот риск до уровня <1%.

Алгоритм антитромботической поддержки кардиоверсии представлен в таблице П2 Приложения Б.

• В случае планирования кардиоверсии всем пациентам, которые не получают антикоагулянты, рекомендовано как можно быстрее начать терапию

эноксапарином натрия** или гепарином натрия** в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза (лечебные дозы гепарина и его производных приведены в таблице П5 Приложения Г2), или ПОАК [102, 103].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

• Если длительность эпизода ФП составляет 48 ч и более, либо если продолжительность эпизода нарушения ритма неизвестна, рекомендовано проводить АКТ перед кардиоверсией не <3 нед. С этой целью рекомендовано использовать ОАК — варфарин** (МНО 2,0-3,0) или ПОАК (апиксабан**, дабигатрана этексилат** или ривароксабан**). Начало терапии варфарином** рекомендовано сочетать с лечением гепарином натрия** или эноксапарином натрия** в дозах, рекомендованных для лечения венозного тромбоза (таблица П5 Приложение Г2) до достижения МНО целевого диапазона (не <5 сут.). АКТ показана независимо от индекса CHA₂DS₂-VASc и метода восстановления синусового ритма (медикаментозного или электрического) [102-104].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

• Если планируется кардиоверсия в связи с эпизодом ФП длительностью <48 ч пациенту, который не получает АКТ, рекомендовано как можно быстрее начать введение гепарина натрия** или эноксапарина натрия** в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза (таблица П5 Приложение Г2) [104, 105, 205].

ЕОК IV (УУР В, УДД 3)

Комментарии. *Возможность проведения кардиоверсии в первые 48 ч от манифестации ФП на фоне приема ПОАК у наивных в отношении антикоагулянтов пациентов специально не изучалась. Адекватность антикоагуляции после приема одной дозы ПОАК в нагрузочной дозе была продемонстрирована на небольшом количестве пациентов в исследованиях X-VerT и EMANATE, дизайн которых допускал проведение кардиоверсии через 4 ч после назначения ривароксабана** в дозе 20 мг (15 мг при значении КК ≤50 мл/мин) и через 2 ч после назначения апиксабана** в нагрузочной дозе 10 мг (5 мг при наличии принятых критериев для снижения дозы) [102, 106].*

В связи с небольшим числом наблюдений данная тактика на сегодняшний момент не является приоритетной; в случае выбора тактики применения ПОАК перед ранней кардиоверсией целесообразно провести чреспищеводную ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ).

*Если у пациента, который не получает АКТ, есть показания к экстренной кардиоверсии в связи с гемодинамической нестабильностью (острая левожелудочковая недостаточность, отек легких) или острой ишемией миокарда, следует как можно быстрее начать введение гепарина натрия** или эноксапарина натрия** в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза (таблица П5 Приложение Г2).*

• После проведения любой кардиоверсии рекомендовано продолжить АКТ в течение как минимум 4 нед. Если исходно назначались гепарин и его производные, рекомендовано перевести пациента на ОАК [104, 105].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

• По истечении 4 нед. после кардиоверсии рекомендовано принять решение о необходимости постоянной АКТ, основываясь на риске ТЭО (шкала CHA₂DS₂-VASc). У пациентов с высоким риском ТЭО (для мужчин ≥2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и для женщин ≥3 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc), а также у пациентов, имевших когда-либо внутрисердечный тромб, терапию ОАК рекомендовано продолжать неопределенно долго — даже в случае сохранения синусового ритма после кардиоверсии [102, 104, 107].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

• При кардиоверсии у пациентов с ТП рекомендуется такая же схема АКТ, как и у пациентов с ФП [108].

ЕОК IC (УУР А, УДД 3)

• В качестве альтернативы длительной антикоагуляции перед кардиоверсией рекомендовано исключение наличия тромба в ЛП и его ушке с помощью ЧПЭхоКГ на фоне предварительно созданного терапевтического уровня антикоагуляции [102, 109].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

• Если при ЧПЭхоКГ выявлен тромб в ЛП, кардиоверсию выполнять не рекомендовано [102, 109].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *В случае если кардиоверсия отложена в связи с выявленным тромбозом ушка или полости ЛП, контроль ЧПЭхоКГ с целью оценки динамики тромбоза целесообразно проводить через 3-4 нед. лечения антикоагулянтами.*

• Если при повторной ЧПЭхоКГ тромб не выявляется, рекомендовано провести кардиоверсию и продолжить АКТ [102, 109].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Если при повторной ЧПЭхоКГ сохраняется тромб, кардиоверсию выполнять нельзя. Следует рассмотреть вопрос об альтернативной тактике лечения (контроле частоты желудочковых сокращений).*

• У пациентов с длительностью эпизода ФП <48 ч рекомендовано рассмотреть возможность выполнения ранней кардиоверсии без проведения ЧПЭхоКГ [109].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

• ПОАК (апиксабан**, дабигатрана этексилат**, ривароксабан**) не рекомендовано использовать для антикоагулянтной поддержки кардиоверсии у пациентов с механическим протезом клапана сердца [40-42, 61, 93].

ЕОК IIIС (УУР А, УДД 2)

Комментарии. ПОАК не рекомендованы для антикоагулянтной поддержки кардиоверсии у пациентов с митральным стенозом умеренно-тяжелой или тяжелой степени. Данная рекомендация опирается на исследования, послужившие основой для запрета назначения ПОАК с целью профилактики ТЭО у пациентов с умеренным и тяжелым митральным стенозом.

3.1.1.3. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с ФП

- Пациентам с ФП не рекомендуется назначение гепарина и его производных сразу после ИИ [110].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 2)

- У пациентов с ФП, перенесших ИИ или ТИА на фоне АКТ, рекомендовано оценить и оптимизировать приверженность к лечению [23].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам, получающим ОАК, в случае развития симптомов острого инсульта рекомендовано проведение нейровизуализации (КТ/МРТ головного мозга) [27, 75, 111–115].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Проведение КТ/МРТ головного мозга пациентам с клиникой острого инсульта позволяет исключить геморрагический инсульт или внутричерепное кровоизлияние, а также геморрагическую трансформацию ИИ на фоне АКТ.

- Длительность прерывания антикоагулянтов (от 1–3–12 дней) рекомендуется определить решением мультидисциплинарного консилиума (врач-невролог, врач-кардиолог, специалист по нейровизуализации) на основе оценки риска повторного ИИ и кровотечения [113–115].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Опыт применения антикоагулянтов у пациентов с ФП в первые дни ИИ невелик. В основу принятия решения о времени начала/возобновления терапии ОАК положена оценка величины очага поражения мозга и тяжести неврологического дефицита (уровень сознания, двигательная активность, чувствительность, речь и т.д.), определенная суммой баллов по шкале инсульта Национального института здоровья США. Эксперты-неврологи считают возможным не прерывать прием антикоагулянтов у пациентов с ТИА и начинать/возобновлять антикоагулянты у пациентов с подтвержденным ИИ в период от 1 до 12 дней в зависимости от стабильности неврологического статуса и данных нейровизуализации. Пациентам с тяжелым инсультом или инсультом средней тяжести рекомендовано проведение нейровизуализации в динамике для исключения геморрагической трансформации. Алгоритм принятия решения о начале/возобновлении АКТ у пациентов с ТИА/ИИ, рекомендованный экспертами неврологами, приведен в таблице ПЗ Приложения Б.

- Пациентам с ФП, перенесшим ИИ, до начала или возобновления терапии ОАК рекомендовано рассмотреть назначение АСК** (при отсутствии противопоказаний) [116, 117].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

- Пациентам с ФП и острым ИИ, возникшим на фоне активной АКТ, не рекомендовано проведение системного тромболизиса на фоне активной АКТ [118–121].

ЕОК IIIC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Возможность проведения тромболизиса можно рассмотреть: у принимающих варфарин** пациентов, если МНО не превышает 1,7; у принимающих ПОАК — если препарат в плазме не определяется и/или со времени приема последней дозы ПОАК прошло >48 ч и функция почек не снижена. При условии, что соответствующие показатели, характеризующие антикоагулянтную активность ПОАК (активность анти-Ха для апиксабана, ривароксабана; экариновое время свертывания, разведенное тромбиновое время, активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ) для дабигатрана этексилата**; МНО для ривароксабана**), находятся в пределах референсных значений. У получающих дабигатрана этексилат** пациентов целесообразно обсудить возможность тромболизиса после ингибирования антикоагулянтного действия дабигатрана этексилата** путем внутривенного введения (в/в) его специфического антагониста — идаруцизумаба.

- Пациентам, перенесшим инсульт, рекомендовано назначение ПОАК, а не варфарина** [72, 122, 123].

ЕОК IV (УУР С, УДД 1)

- Назначение комбинированной терапии ОАК и ингибиторами агрегации тромбоцитов пациентам с ФП после ИИ или ТИА не рекомендовано [85–89, 125–128].

ЕОК IIIV (УУР В, УДД 2)

- После внутричерепного кровоизлияния у пациентов с ФП возобновление терапии ОАК может быть рекомендовано через 4–8 нед. при условии устранения причины кровотечения и коррекции ФР [49, 50, 129, 130].

ЕОК IIbV (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Принимать решение о возобновлении АКТ следует мультидисциплинарной командой, состоящей из врача-невролога, врача-кардиолога, врача-нейрохирурга и специалиста по нейровизуализации. Кроме того, необходимо информировать пациента и членов его семьи о риске и пользе от возобновления терапии антикоагулянтами. При выборе антикоагулянта разумно предпочесть препарат, обладающий минимальным риском кровотечений. Алгоритм принятия решения о начале/возобновлении АКТ у пациентов с ФП после геморрагического инсульта приведен в таблице ПЗ Приложения Б. У пациентов с неклапанной ФП после перенесенного внутричерепного кровоизлияния ПОАК могут быть предпочтительнее АВК. При возобновлении АКТ у таких пациентов следует по возможности избегать комбинаций с ингибиторами агрегации тромбоцитов, у получающих АВК — поддерживать уровень МНО в пределах 2–2,5, время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне должно быть не <65–70%; ПОАК

следует назначать в минимальных дозах, эффективных с точки зрения профилактики инсульта и СЭ. Следует контролировать уровень артериального давления (АД) и исключить прием алкоголя, который значительно увеличивает риск внутримозгового кровоизлияния.

3.1.1.4. Профилактика кровотечений на фоне АКТ.

Антитромботическое лечение пациентов с ФП после перенесенных геморрагических осложнений

Кровотечения у пациентов, принимающих ОАК, по-прежнему остаются основной опасностью терапии. Классификация кровотечений, а также алгоритм ведения пациентов с ФП в случае возникновения геморрагических осложнений представлены в таблице П6 Приложения Г2 и таблице П4 Приложения Б.

- В случае возникновения кровотечений на фоне терапии ОАК рекомендовано оценить тяжесть кровотечения, выявить источник кровотечения и уточнить давность его существования [27, 28, 75].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- В случае развития кровотечения у пациентов, принимающих любой антикоагулянт, рекомендовано оценить уровень гемоглобина, гематокрита, количество тромбоцитов, определить уровень креатинина крови с расчетом КК по формуле Кокрофта-Голта [27, 33, 40–42, 75, 131].

ЕОК ПаВ (УУР С, УДД 5)

- В случае развития кровотечения у пациентов, принимающих АВК, рекомендовано определить значение МНО [27, 33, 40–42, 75, 132].

ЕОК ПаВ (УУР С, УДД 5)

- В случае развития кровотечения у пациентов, принимающих ПОАК, рекомендовано выяснить время приема последней дозы препарата [27, 75, 133].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Проведение лабораторных тестов, характеризующих антикоагулянтную активность ПОАК, целесообразно в том случае, если развилось тяжелое кровотечение и обсуждается введение препаратов, нейтрализующих действие ПОАК. При жизнеугрожающих кровотечениях потеря времени на проведение данных тестов нецелесообразна. Перечень соответствующих лабораторных показателей приведен в таблице П7 Приложения Г2.

Оптимальным способом нейтрализации действия АВК является парентеральное введение или пероральный прием витамина К1, который в Российской Федерации в настоящее время не зарегистрирован. Доступный на отечественном фармацевтическом рынке менадиона натрия бисульфит** является предшественником витамина К2, действие которого наступает очень медленно, поэтому введение менадиона натрия бисульфита** для лечения острого кровотечения на фоне АВК не эффективно. Предпочтительным подходом является введение концентрата протромбинового

комплекса, содержащего факторы свертывания, синтез которых блокируют АВК, а также протеины С и S.

- Пациентам с ФП, имеющим симптомы острого клинически значимого кровотечения, рекомендовано прервать терапию ОАК до устранения причины кровотечения [27, 75].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Принимающим дабигатрана этексилат** пациентам в случае жизнеугрожающего кровотечения или потребности в экстренном хирургическом вмешательстве рекомендовано ввести идабугумаб [131, 133].

ЕОК ПаВ (УУР В, УДД 3)

Комментарии. В случае отсутствия специфических антидотов могут быть использованы факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации (протромбиновый комплекс), в качестве препарата второй линии может быть использован фактор свертывания крови VII**.

- Рекомендована оценка возможности возобновления АКТ после эпизода кровотечения с участием всех заинтересованных специалистов [134–137].

ЕОК ПаВ (УУР А, УДД 3)

Комментарии. Соответствующее решение должно приниматься мультидисциплинарной командой на основании сопоставления риска и предполагаемой тяжести повторного кровотечения с риском тромбозмболии. Консилиуму следует оценить все возможности антикоагулянтного лечения и прочих вмешательств для профилактики инсульта, определить тактику максимальной коррекции ФР кровотечений и инсульта.

Малые кровотечения требуют лишь временной отмены антикоагулянтов (АВК до снижения МНО <2,0, а ПОАК на 1 день). Важно объяснить пациенту значение приверженности терапии и необоснованность отказа от приема АКТ даже в случае рецидивирования малых кровотечений.

- Всем пациентам с АГ и ФП рекомендован контроль уровня АД, что позволяет снизить риск кровотечений [125].

ЕОК ПаВ (УУР С, УДД 4)

- Пациентам с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения рекомендовано предпочесть АВК или другой ПОАК, а не дабигатрана этексилат** 150 мг 2 раза/сут. и ривароксабан** 20 мг в сут. [139–146].

ЕОК ПаВ (УУР А, УДД 1)

- Рекомендовано обсуждать отказ от употребления алкоголя с пациентами, получающими терапию ОАК [23].

ЕОК ПаС (УУР С, УДД 5)

- Рутинное определение генетически обусловленной чувствительности к варфарину** не рекомендовано [147–150].

ЕОК ПIV (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Проведение генотипирования чувствительности к варфарину** может быть целесообразно у отдельных пациентов с высоким риском кро-

вотечений, не имеющих альтернативы к терапии варфарином**.

3.1.1.5. Рекомендации по комбинированной терапии ОАК и ингибиторами агрегации тромбоцитов у пациентов с ФП, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или перенесших острый коронарный синдром

ФП тесно связана с ИБС. Анализ регистра REACH, в который было включено >60 тыс. пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза, показал, что у данной категории пациентов частота ФП составляет 10,7%. В Российской Федерации частота ФП при остром коронарном синдроме (ОКС) достигает 18% [151, 152]. С целью снижения риска возникновения тромботических осложнений после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), в т.ч. тромбоза стента, назначают двойную антитромботическую терапию (ДАТ). Терапии ингибиторами агрегации тромбоцитов недостаточно для снижения риска инсульта у пациентов с ФП, что является основанием для того, чтобы пациенту с ФП, перенесшему ОКС или подвергнутому плановому ЧКВ, была назначена так называемая тройная антитромботическая терапия (ТАТ). Результаты многочисленных метаанализов, объединивших пациентов с ФП, установили, что ТАТ, состоящая из АСК**, клопидогрела** и ОАК, в 2-4 раза опаснее ДАТ в отношении риска крупных и фатальных кровотечений. У пациентов, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, фатальным бывает каждое десятое кровотечение, среди которых внутричерепные и желудочно-кишечные геморрагии встречаются почти с одинаковой частотой.

- После планового ЧКВ пациентам с ФП и высоким риском инсульта рекомендовано рассмотреть назначение ТАТ (ОАК в сочетании с АСК** и клопидогрелом**) на 1 мес. независимо от типа стента [153-157].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 3)

Комментарии: Оптимальная длительность ТАТ после планового ЧКВ у пациента с ФП за последние годы претерпела ряд существенных изменений и продолжает оставаться предметом дискуссий. По общему мнению экспертов, изложенному в коллегиальном европейском документе 2018г, длительность ТАТ может составлять от 1 до 6 мес., а минимальный срок (для пациентов с очень высоким риском кровотечения) может быть ограничен периодом госпитализации с назначением ДАТ (комбинация полной дозы ПОАК и клопидогрела**) сразу после выписки пациента из стационара. Следует отметить, что ривароксабан** в дозе 20 мг/сут. в составе ДАТ специально не изучался.

Факторами, способствующими удлинению ТАТ, являются использование стентов с антипролиферативным покрытием 1-го поколения и наличие ФР тромботических осложнений (таких как стентирование ствола левой коронарной артерии или проксимального

сегмента передней нисходящей артерии, бифуркационное стентирование, инфаркт миокарда или тромбоз стента в анамнезе, высокий балл по шкале SYNTAX [523]). В пользу сокращения сроков ТАТ указывают наличие высокого риска кровотечений и низкий атеротромботический риск (определенный, в т.ч. с использованием шкал REACH [524] или SYNTAX [523]). Алгоритм назначения многокомпонентной терапии у больного ФП после планового ЧКВ указан в таблице П5 Приложения Б.

- При ОКС у пациентов с ФП и высоким риском инсульта, которым проводится ЧКВ со стентированием, рекомендовано назначение ТАТ (ОАК в сочетании с АСК** и клопидогрелом**) на срок 1-6 мес. [156].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. В последнее время появились данные о том, что комбинация клопидогрела** с антикоагулянтом может быть не менее эффективна, но более безопасна по сравнению с ТАТ у пациентов с ФП и ОКС [159]. Алгоритм назначения многокомпонентной терапии у пациента с ФП после ЧКВ в связи с ОКС указан в таблице П5 Приложения Б.

- ДАТ ОАК в сочетании с клопидогрелом** 75 мг/сут. как альтернатива ТАТ рекомендована, когда риск геморрагических осложнений намного превышает риск ишемических осложнений [154, 162].

ЕОК IIbC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. В последнее время появились данные о том, что комбинация клопидогрела** с антикоагулянтом может быть не менее эффективна, но более безопасна по сравнению с ТАТ у пациентов с ФП и ОКС [159]. Алгоритм назначения многокомпонентной терапии у пациентов с ФП после ЧКВ в связи с ОКС указан в таблице П5 Приложения Б.

В случаях высокого риска кровотечений назначение ДАТ может рассматриваться как альтернатива ТАТ сразу после выписки пациентов.

- Всем пациентам, которым выполняется ЧКВ со стентированием, перипроцедурно рекомендовано назначение #АСК** и #клопидогрела** [159, 161, 162].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ФП и показаниями к ТАТ рекомендовано предпочесть назначение ПОАК, а не варфарины** [87, 159, 161, 162].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 2)

- Если пациент получает АВК в комбинации с АСК** и клопидогрелом**, рекомендовано поддерживать уровень МНО в нижнем пределе терапевтического диапазона 2,0-2,5 [154, 156, 158, 159, 163].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 3)

- Через 12 мес. после ЧКВ пациентам с ФП рекомендован переход на монотерапию ОАК [88, 153, 158, 164, 165].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. В отдельных случаях у пациентов с очень высоким риском тромботических осложнений

и приемлемым риском кровотечений возможно рассмотреть продолжение ДАТ ОАК и ингибитором агрегации тромбоцитов (клопидогрелом** или АСК**) по истечении 12 мес. после ЧКВ.

- ПОАК в комбинации с АСК** и/или клопидогрелом** рекомендовано назначать в дозах, одобренных для профилактики инсульта [159, 161, 162].

ЕОК ПьВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. При отсутствии противопоказаний в комбинации с ингибиторами агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение полной дозы ПОАК (апикабан** в дозе 5 мг 2 раза/сут.; дабигатрана этексилат** в дозе 150 мг 2 раза/сут.; ривароксабан** 20 мг 1 раз/сут.).

При использовании ривароксабана** у пациентов с высоким риском кровотечений, превышающим риск тромботических осложнений (тромбоз стента и ИИ), следует иметь в виду, что доза 15 мг предпочтительнее 20 мг для длительного лечения одновременно с одним или двумя ингибиторами агрегации тромбоцитов.

При использовании дабигатрана этексилата** у пациентов с высоким риском кровотечений, превышающим риск тромботических осложнений (тромбоз стента и ИИ), следует иметь в виду, что доза 110 мг предпочтительнее 150 мг для длительного лечения одновременно с одним или двумя ингибиторами агрегации тромбоцитов.

К факторам высокого риска кровотечений относятся внутримозговое кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другую внутримозговую патологию; недавнее ЖКТ-кровоотечение или анемию из-за потери крови из ЖКТ или другую патологию ЖКТ, повышающую риск кровотечения; печёночную недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатию; старческий возраст (особенно в сочетании с другими проявлениями старческой астении); ХБП, требующую диализа, или когда расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м².

К факторам высокого риска тромбоза стента относятся — субоптимальное позиционирование стента, стентирование ствола левой коронарной артерии/проксимального отдела передней нисходящей артерии/единственной оставшейся артерии, длина стента >60 мм, бифуркационная установка 2-х стентов, лечение хронических окклюзий, тромбоз стента в прошлом на адекватной ДАТ, СД и ХБП.

- Тикагрелор** и прасугрел не рекомендовано использовать в составе ТАТ в комбинации с АСК** и ОАК [153, 166, 167].

ЕОК ППС (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Прасугрел и тикагрелор** в составе ТАТ мало изучены. Есть основания полагать, что как более мощные ингибиторы агрегации тромбоцитов они потенциально более опасны в отношении риска кровотечений, и поэтому в составе ТАТ рекомендован клопидогрел**.

3.1.1.6. АКТ и инвазивные вмешательства

До недавнего времени любое инвазивное вмешательство предполагало отмену АКТ на время проведения процедуры с последующим ее возобновлением. В дальнейшем получила распространение тактика “терапии моста”, когда на время прекращения перорального препарата назначается парентеральный антикоагулянт с коротким периодом полувыведения (гепарин натрия**, эноксапарин натрия**, надропарин кальция**) — с дальнейшим возобновлением перорального препарата. Следует подчеркнуть, что рутинное использование “терапии моста” у всех пациентов повышает риск кровотечений. Оптимальным представляется дифференцированный подход, основанный на оценке соотношения риска тромботических и геморрагических осложнений у конкретного пациента. Так, основная масса вмешательств с низким прогнозируемым риском кровотечений может быть выполнена без отмены АКТ, вмешательства с умеренным или высоким риском кровотечения требуют временного прекращения антикоагулянтов. “Терапия моста” необходима лишь для пациентов с очень высоким риском ТЭО.

- У пациентов с ФП, получающих ОАК, перед инвазивным вмешательством рекомендовано оценить риск и клиническую значимость потенциального периперационного кровотечения, ФР геморрагических осложнений, связанные с состоянием пациента, а также риск тромботических осложнений при отмене антикоагулянта [28].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Кратко классификация основных инвазивных вмешательств по риску развития кровотечения представлена в таблице П8 Приложения Г2.

Для оценки риска геморрагических осложнений могут быть использованы любые валидированные шкалы, например, HAS-BLED, ABC [39], HEMORR2HAGES [38], ATRIA [525], ORBIT [43]. Чаще всего используется шкала HAS-BLED (таблица П2 Приложения Г2). Оптимальным подходом является оценка всего спектра основных ФР геморрагических осложнений (таблица П3 Приложения Г2). Особенно следует акцентировать внимание на таких факторах, как кровотечение в предшествующие 3 мес., тромбоцитопения или тромбоцитопатия (например, вследствие уремии), сопутствующий прием ингибиторов агрегации тромбоцитов или иных препаратов/пищевых добавок, ассоциирующихся с нарушением функции тромбоцитов, кровотечение при проведении аналогичной процедуры у данного пациента в прошлом, кровотечение при проведении “терапии моста” в анамнезе у данного пациента. Если есть такая возможность, плановую процедуру следует отложить до момента максимальной коррекции всех модифицируемых ФР кровотечения у конкретного пациента. Расшифровка аббревиатур предлагаемых шкал указана в таблице П9 Приложения Г2.

• Большинство небольших инвазивных вмешательств (экстракция зубов, процедуры на каналах корня зуба, небольшие дерматологические операции, удаление катаракты), а также некоторые инвазивные кардиологические вмешательства (коронароангиография и ЧКВ лучевым доступом, имплантация кардиостимулятора, катетерные вмешательства по поводу ТП/ФП) рекомендовано осуществлять без отмены АКТ [168–172].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. При выборе подобной тактики следует рассмотреть возможность временной отмены варфарина** на срок до 48 ч (с достижением значений МНО у нижней границы терапевтического диапазона) без перехода на гепарин и его производные. Затем, вечером в день операции или на следующее утро, при условии адекватного гемостаза, лечение варфарином** следует возобновить в обычной для больного поддерживающей дозе, без использования нагрузочной дозы.

• Рутинное использование “терапии моста” на время отмены ОАК в связи с инвазивным вмешательством повышает риск периоперационных кровотечений, поэтому не рекомендовано [168, 173, 174].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Использование “терапии моста” должно быть строго ограничено особыми показаниями, определяющими очень высокий риск ТЭО (механический клапан сердца, инсульт/ТИА <3 мес. назад, количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥7 баллов). У пациентов с умеренно высоким риском ТЭО (количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc — 5–6, инсульт/ТИА ≥3 мес. назад) использование “терапии моста” может быть рассмотрено в случае приемлемого риска геморрагических осложнений.

“Терапия моста” предполагает отмену ОАК (прежде всего варфарина**) с переходом на гепарин и его производные в дозах, используемых при лечении венозного тромбоза. После операции парентеральное введение антикоагулянтов можно возобновить, как только будет обеспечен стабильный гемостаз (оптимально в первые 12–24 ч после операции, но после крупных вмешательств и при высоком риске кровотечений этот срок можно увеличить до 48–72 ч). При отсутствии кровотечения следует возобновить и прием АВК в подобранной ранее дозе. Прекратить парентеральное введение антикоагулянтов можно не ранее чем через 5 сут. от возобновления приема АВК (МНО должно находиться в целевом диапазоне при двух последовательных определениях).

С учетом быстрого начала и предсказуемого временного интервала прекращения действия ПОАК в большинстве случаев не требуют использования “терапии моста”. Если принято решение о временном прерывании приема ПОАК, длительность отмены должна определяться риском кровотечения во время хирургического вмешательства и функциональным состоянием почек

(алгоритм в таблице П10 Приложения Г2). После операции прием ПОАК можно возобновить через 12–48 ч, ориентируясь на достижение эффективного гемостаза и риск тромбозов.

3.1.2. Стратегии лечения пациентов с ФП и ТП

Медикаментозная терапия

Для лечения пациентов с ФП и ТП рекомендованы две альтернативные терапевтические стратегии:

1) снижение частоты сокращений желудочков на фоне сохраняющейся ФП/ТП, так называемый “контроль частоты”, предполагающий применение ритмурежающих лекарственных средств и воздержание от собственно противоритмического лечения;

2) восстановление (при необходимости) и как можно более длительное сохранение синусового ритма средствами лекарственного противоритмического лечения, так называемый “контроль ритма сердца”.

Лечение пациентов с ФП проводится с целью уменьшения выраженности симптомов ФП, улучшения гемодинамических показателей, профилактики возможных осложнений. Равнозначность стратегий “контроля частоты” и “контроля ритма” в лечении пациентов с ФП определяется отсутствием различий в частоте развития исходов заболевания (прогрессирования СН, повторных госпитализаций, случаев смерти от сердечно-сосудистых и иных причин).

Выбор стратегии лечения ФП определяется индивидуально — в зависимости от характера течения аритмии, степени выраженности клинических проявлений, наличия сопутствующих заболеваний, переносимости различных групп препаратов и при обязательном учете мнения лечащего врача и предпочтения пациента. Проведение противоритмического лечения по “контролю ритма сердца” не избавляет от необходимости параллельного “контроля частоты”, т.к. всегда существует вероятность рецидива ФП, которая не должна протекать с избыточно высоким ритмом желудочков [175, 176]. В последнее время появляются данные о том, что интервенционные вмешательства по сравнению с медикаментозной терапией могут улучшать прогноз пациентов с ФП [177, 178].

Принципы медикаментозной ААТ формулируются следующим образом [179]:

1) Целью ААТ является уменьшение симптомов ФП, а не улучшение прогноза здоровья и жизни.

2) Эффективность ААТ, направленной на удержание синусового ритма, невысока.

3) Эффективная ААТ приводит к уменьшению, а не к полному исчезновению рецидивов ФП.

4) Если один антиаритмический препарат (ААП) оказывается неэффективным, клинически приемлемый результат может быть достигнут при помощи другого препарата.

5) Аритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты ААП встречаются довольно часто.

б) Безопасность, а не эффективность должна в первую очередь определять выбор ААП.

3.1.2.1. Контроль частоты сердечных сокращений

Контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) является одной из основных задач лечения пациентов, страдающих ФП и/или ТП.

При этом при ФП, протекающей с тяжелой симптоматикой, нарушениями гемодинамики и/или явлениями коронарной недостаточности, для устранения этих клинических проявлений наиболее целесообразным решением является в/в или пероральное применение препаратов, замедляющих АВ-проводение: бета-адреноблокаторов (β-АБ) или блокаторов “медленных” кальциевых каналов селективных с прямым влиянием на кардиомиоциты (далее — селективных блокаторов кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце) (верапамил**/дилтиазем) [180–182]. Дозы наиболее часто используемых в лечении пациентов с ФП/ТП ритмурежающих препаратов указаны в таблицах П13 и П14 Приложения Г2.

Выбор тактики долгосрочного контроля частоты ритма желудочков рекомендуется в качестве первоочередной стратегии лечения пациентов с бессимптомной и малосимптомной ФП и/или ТП, а также в качестве равнозначной альтернативы длительному противоаритмическому лечению пациентов с симптоматической ФП в случае неэффективности предшествующих попыток профилактического антиаритмического лечения (Раздел 3.1.4) пациентам с тяжелым органическим поражением сердца и при хроническом течении ФП (таблицы П13 и П14 Приложения Г2) [183, 184].

3.1.2.1.1. Лекарственные препараты для контроля ЧСС

Пациентам с постоянной формой ФП (т.е. тем пациентам, которым не планируется восстановление синусового ритма) не рекомендовано использование ААП I и III класса на постоянной основе (за исключением амиодарона**) [183, 184, 273].

- Для контроля частоты желудочкового ритма во время ФП рекомендовано применение β-АБ, дигоксина** и селективных блокаторов кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце (верапамил**/дилтиазем) [175, 176, 183, 184].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Перечень препаратов, рекомендованных для контроля частоты ритма желудочков при ФП, с указанием их стандартных терапевтических доз представлен в таблицах П13 и П14 Приложения Г2.

3.1.2.1.2. Выбор препарата для контроля ЧСС

- Индивидуальный выбор препарата и его суточной дозы для контроля частоты ритма желудочков при ФП рекомендуется ориентировать на достиже-

ние целевых значений ЧСС: при полном отсутствии симптомов аритмии частота желудочковых сокращений в состоянии покоя должна быть не >110 уд./мин; при наличии симптомов, связанных с аритмией, — не >80 уд./мин (также в состоянии покоя) [185, 186].

ЕОК IIaВ (УУР А, УДД 3)

Комментарии. Алгоритмы ведения пациентов с использованием стратегии “контроль частоты” представлены в таблицах П6 и П7 Приложения Б. Индивидуальный контроль эффективности и безопасности такого лечения (существует риск развития клинически значимой брадикардии, особенно в ночные часы) следует проводить с использованием холтеровского мониторинга ЭКГ. У пациентов с высоким уровнем двигательной активности (преимущественно молодые пациенты) эффективность назначенной терапии должна оцениваться с использованием проб с физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле.

- β-АБ, дигоксин**, дилтиазем или верапамил** рекомендуются для контроля ЧСС при ФП у пациентов с нормальной или незначительно сниженной сократительной функцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) ЛЖ ≥40%) [182, 187–189].

ЕОК IВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. β-АБ (предпочтительно кардиоселективные пролонгированного действия) — основа терапии, направленной на контроль частоты желудочкового ритма при сохраняющейся ФП. Алгоритмы ведения пациентов с использованием стратегии “контроль частоты” представлены в таблицах П6 и П7 Приложения Б. Дозы препаратов для контроля частоты указаны в таблицах П13 и П14 Приложения Г2.

- β-АБ и дигоксин** рекомендуются для контроля ЧСС при ФП у пациентов со сниженной сократительной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) [182, 188–190].

ЕОК IВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. У пациентов с малоактивным образом жизни (пожилые лица со сниженной физической активностью) при невозможности применения других ритмурежающих препаратов возможно применение дигоксина** в качестве монотерапии для снижения частоты желудочкового ритма.

Монотерапия дигоксином** используется редко в связи с длительностью развития терапевтического эффекта и меньшим, по сравнению с β-АБ, снижением ЧСС на фоне физической активности. Дигоксин** может вызвать угрожающие жизни нежелательные эффекты, поэтому его следует применять с осторожностью, особенно у пациентов с нарушением функции печени и почек. Прием низких доз дигоксина** (≤0,25 мг/сут.), соответствующий уровню дигоксина** в сыворотке крови в диапазоне от 0,5 до 0,9 нг/мл, сопряжен с наилучшими показателями эффективности и безопасности препарата [188, 189, 191, 192].

- Применение комбинаций различных препаратов, влияющих на частоту желудочкового ритма при

ФП, рекомендовано в случаях, когда при использовании одного лекарственного препарата не удается достичь целевых значений ЧСС [180, 182, 186, 187, 271, 272].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Наиболее эффективной и безопасной комбинацией препаратов для контроля частоты ритма желудочков при ФП является сочетание β -АБ и дигоксина**. Сочетание селективных блокаторов кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце (верапамил**/дилтиазем) и β -АБ нежелательно, поскольку может привести к опасному взаимному потенцированию их отрицательного хронотропного и инотропного эффектов. Совместное назначение дигоксина** и верапамила**, а также дигоксина** и амиодарона** нежелательно, т.к. повышает риск развития гликозидной интоксикации.

- При неэффективности или невозможности использования других ритм-урежающих препаратов, а также пациентам с нестабильной гемодинамикой или значительно сниженной ФВ ЛЖ рекомендовано применение амиодарона** для контроля ЧСС [182, 193, 194].

ЕОК IVb (УУР А, УДД 2)

Комментарии. 1) необходимо учитывать возможность восстановления синусового ритма при применении амиодарона**; 2) дозы препарата — таблицы П13 и П14 Приложения Г2.

- Применение верапамила**, дилтиазема и дигоксина** для контроля частоты ритма при пароксизмальной либо персистирующей ФП/ТП не рекомендовано пациентам с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), поскольку они могут ухудшать проведение по дополнительному пути проведения (ДПП) [195, 274].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 2)

3.1.2.2. Восстановление синусового ритма

- Экстренная наружная электрическая кардиоверсия (дефибрилляция) рекомендована при ФП, сопровождающейся острыми нарушениями гемодинамики (симптомная артериальная гипотензия, синкопальное/пресинкопальное состояние, признаки острой ишемии миокарда, отек легких/острая СН) с целью незамедлительного восстановления синусового ритма [23, 196–199, 275, 276].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В данной клинической ситуации ФП представляет непосредственную угрозу жизни пациента и требует безотлагательного купирования. Полный алгоритм действий для купирования ФП представлен в таблице П7 Приложения Б.

- Восстановление синусового ритма для устранения клинических проявлений ФП рекомендовано при плохой субъективной переносимости аритмии, при невозможности адекватного контроля часто-

ты желудочковых сокращений и в ситуациях, когда адекватный контроль частоты желудочковых сокращений не сопровождается улучшением состояния (например, сохраняются выраженные симптомы ФП или развиваются клинические проявления СН) [109, 200–204, 275, 276].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Многие пароксизмы ФП могут купироваться самостоятельно в течение нескольких часов, поэтому при обращении пациента с недавно возникшим пароксизмом и отсутствии у него гемодинамической нестабильности первоначальное применение препаратов, урежающих частоту сокращений желудочков, будет способствовать улучшению состояния пациента и может позволить избежать необходимости медикаментозной или электрической кардиоверсии. Поскольку одним из факторов, провоцирующих ФП, является нарушение электролитного баланса (например, вследствие кишечной инфекции, алкогольного отравления или применения диуретических препаратов), на данном этапе может быть целесообразным в/в препаратов калия (при отсутствии противопоказаний — тяжелой почечной недостаточности, гиперкалиемии и др.). В ситуациях, когда развитие ФП обусловлено каким-либо преходящим и потенциально обратимым фактором (высокая лихорадка, тиреотоксикоз, алкогольная интоксикация и др.), лечение основного заболевания также может способствовать самостоятельному восстановлению синусового ритма. Восстановление синусового ритма посредством медикаментозной или электрической кардиоверсии при этом нецелесообразно в связи с высоким риском раннего рецидива ФП до устранения ее причины (нормализации тиреоидного статуса, снижения температуры тела и т.д.).

- При любом способе восстановления синусового ритма, в сроки до 48 ч от начала пароксизма ФП, пациенту, который не получает АКТ, рекомендовано как можно быстрее начать введение гепарина натрия** или эноксапарина натрия** в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза (таблица П5, Приложение Г2) [102–104, 205].

ЕОК IVaB (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Необходимость применения антикоагулянтов у пациентов с ФП определяется в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc.

У пациентов с бессимптомными пароксизмами ФП незамедлительное восстановление синусового ритма не требуется. ФП сопровождается риском образования тромбов в ушках, полостях предсердий и развитием кардиоэмболических осложнений. Поэтому тактика оказания помощи определяется не только клиническими проявлениями, но и длительностью текущего пароксизма. Если планируется ранняя кардиоверсия пациенту с эпизодом ФП <48 ч, который не получает АКТ, необходимо как можно быстрее начать введение гепарина натрия** или эноксапарина натрия** в дозах, одо-

бренных для лечения венозного тромбоза (таблица П5, Приложение Г2).

Купирование затяжных пароксизмов ФП (длительностью >48 ч) и восстановление синусового ритма при персистирующей форме заболевания должно проводиться на фоне адекватной АКТ (предшествующий прием не <3 нед., либо необходимо исключение наличия тромбов в полостях и ушках по данным ЧПЭхоКГ). После восстановления синусового ритма существует риск формирования тромбов *de novo*, в связи с чем все пациенты должны получать АКТ не <4 нед., независимо от риска кардиоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc (Раздел 3.1.1; алгоритм антитромботической поддержки при кардиоверсии представлен в таблице П2 Приложения Б) [75].

- Для планового восстановления ритма у пациентов с ФП рекомендуется применение медикаментозной или электрической кардиоверсии [206].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Выбор способа восстановления ритма осуществляется с учетом клинической картины заболевания (длительности эпизода аритмии, приема ААП, анамнестических сведений о предшествовавших безопасных и эффективных методах восстановления ритма, наличия органического поражения сердца), предпочтений врача и пациента. Электрическая кардиоверсия (электроимпульсная терапия) — высокоэффективный метод, позволяющий быстро восстановить синусовый ритм, однако после восстановления ритма могут отмечаться рецидивы ФП. Лекарственные препараты, применяющиеся для восстановления синусового ритма, позволяют не только купировать ФП, но и предотвратить ранние рецидивы аритмии. Большинство ААП (за исключением 4-нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорида) эффективны лишь при недавно развившихся эпизодах аритмии (длительностью <48 ч).

Рекомендованный алгоритм действий для купирования ФП представлен в таблице П8 Приложения Б. Дозы применяемых для купирования ФП (медикаментозная кардиоверсия) препаратов представлены в таблице П15 Приложения Г2.

3.1.2.2.1. Пероральные ААП для восстановления синусового ритма ("таблетка в кармане")

- Пациентам с редкими пароксизмами ФП, не принимающим поддерживающей ААП (Раздел 3.1.2.3), без сопутствующего структурного заболевания сердца или ИБС, при условии продолжительности аритмии <48 ч, для восстановления синусового ритма может быть рекомендован однократный самостоятельный пероральный прием #пропафенона** в дозе 450-600 мг (таблица П15 Приложения Г2) [207-209].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Необходима предварительная оценка безопасности такого лечения в условиях стационара.

3.1.2.2.2. Электрическая кардиоверсия

- Плановая электрическая кардиоверсия с целью купирования аритмии рекомендуется при неэффективности ААП, противопоказаниях к их применению, а также в случае, если лечащий врач и пациент отдадут предпочтение этому способу восстановления ритма (таблица П8 Приложения Б) [23, 210-213].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Предварительное назначение амиодарона**, соталола** или пропафенона** рекомендовано рассматривать для повышения эффективности электрической кардиоверсии и профилактики рецидивов ФП [195, 200, 201, 214, 215, 277].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

- Проведение неотложной кардиоверсии рекомендуется для купирования аритмии, если высокая частота ритма желудочков не поддается медикаментозному контролю и при этом сохраняются стенокардия или другие проявления ишемии миокарда, или выраженная гипотензия, или проявления СН (таблица П7 Приложения Б) [16, 210-212, 278].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Проведение неотложной кардиоверсии для купирования аритмии рекомендуется пациентам с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков при наличии высокой частоты ритма желудочков и нестабильной гемодинамики [195, 216, 217].

ЕОК IB (УУР С, УДД 4)

3.1.2.2.3. Медикаментозная кардиоверсия

Рекомендовано непрерывное медицинское наблюдение и мониторирование ЭКГ пациентам, которым проводится медикаментозная кардиоверсия, во время введения препарата и после его завершения (в течение половины периода полувыведения) для обеспечения своевременного выявления возможного проаритмического действия (например, желудочковых тахикардий), брадикардий, остановки синусового узла или АВ-блокады.

- в/в пропафенона** рекомендовано для купирования ФП продолжительностью до 48 ч у пациентов, не имеющих противопоказаний к применению препарата (таблица П15 Приложения Г2) [218, 219].

ЕОК Ia (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Пациентам с ФП и структурным поражением сердца (постинфарктный кардиосклероз, сниженная систолическая функция ЛЖ, ФВ ЛЖ 40% и менее — с любыми проявлениями СН, а также при гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ), превышающей 14 мм по данным ЭхоКГ) не рекомендовано применение пропафенона для восстановления синусового ритма в связи с высоким риском аритмогенного действия этого препарата у данной категории пациентов.

- в/в прокаинамида** рекомендовано для купирования ФП продолжительностью до 48 ч у пациен-

тов, не имеющих противопоказаний к применению препарата (таблица П15 Приложения Г2) [220–224].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Пациентам с ФП и структурным поражением сердца (постинфарктный кардиосклероз, сниженная систолическая функция ЛЖ, ФВ ЛЖ 40% и менее — с любыми проявлениями СН, а также при ГЛЖ, превышающей 14 мм по данным ЭхоКГ) не рекомендовано применение прокаинамида для восстановления синусового ритма в связи с высоким риском аритмогенного действия этого препарата.

- в/в амиодарона** рекомендовано для купирования ФП продолжительностью до 48 ч у пациентов, не имеющих противопоказаний к применению препарата [219, 225–227].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Амиодарон** может быть использован в т.ч. у пациентов с ФП и структурным поражением сердца, включая тяжелую хроническую СН (ХСН) с низкой ФВ ЛЖ (таблица П15 Приложения Г2).

- в/в 4-нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорида рекомендовано для купирования ФП любой продолжительности, в т.ч. персистирующей и длительно персистирующей форм аритмии, у пациентов, не имеющих противопоказаний к применению препарата [228–230].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Препарат может быть использован в т.ч. как альтернатива плановой электрической кардиоверсии. Схема введения и доза представлены в таблице П15 Приложения Г2.

3.1.2.2.4. Иные способы восстановления синусового ритма

- Частая и сверхчастая электрокардиостимуляция предсердий рекомендована для купирования типичного ТП, но не ФП [230–237].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Электрокардиостимуляция предсердий с частотой, превышающей частоту сокращений предсердий (*overdrive pacing*), для купирования любой формы ТП может быть обеспечена с использованием системы чреспищеводной стимуляции сердца, с помощью имплантированных устройств (ЭКС***, ИКД***, аппаратов сердечной ресинхронизирующей терапии), а также с использованием системы временной трансвенозной стимуляции сердца (при наличии центрального венозного доступа) (установке временно-го однокамерного ЭКС). Данный метод неэффективен для купирования ФП. Тактика АКТ при купировании любой формы ТП определяется теми же принципами, что и при купировании ФП.

3.1.2.3. Медикаментозная профилактика ФП и ТП

Алгоритм профилактики рецидивов ФП и ТП представлен в таблице П9 Приложения Б.

До настоящего времени не существует доказательной базы в пользу того, что поддержание синусового ритма может улучшить жизненный прогноз у пациентов с ФП/ТП. По этой причине целью длительной медикаментозной ААТ является сохранение синусового ритма для улучшения симптомов, ассоциированных с ФП. Назначение медикаментозной ААТ примерно удваивает вероятность поддержания синусового ритма по сравнению с плацебо [184, 200, 238–241].

- Длительная медикаментозная ААТ рекомендуется для контроля ритма у пациентов с симптоматичной рецидивирующей ФП, персистирующей формой ФП после кардиоверсии и у пациентов после аблации ФП/ТП в течение первых 3 мес. или неопределенно долго (как составляющая часть гибридного подхода) [201, 242, 243].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. При отсутствии симптомов (в т.ч. на фоне адекватного контроля ЧСС) больным обычно не следует назначать ААП. Выбор ААП для профилактики ФП/ТП рекомендуется производить с учетом наличия и тяжести органической патологии сердца, коморбидного фона пациента (наличие почечной, печеночной недостаточности), риска аритмогенного действия, спектра внесердечных нежелательных эффектов лекарственного препарата [183, 244].

- Для более успешного поддержания синусового ритма кроме назначения ААП рекомендовано контролировать ФР сердечно-сосудистых осложнений (СН, АГ, СД, индекс массы тела и т.д.) и возможные провоцирующие факторы ФП — стресс, алкоголь, физические перегрузки, электролитные сдвиги, тиреотоксикоз [16, 190, 245–248, 284, 292, 295, 407, 447, 467, 469, 470, 473, 475, 477, 482, 522].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 1)

3.1.2.3.1. Лекарственные препараты для профилактики ФП

- Амиодарон** рекомендуется для профилактики рецидивирующей симптоматической ФП у пациентов с СН [241, 249–254].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Амиодарон** является самым эффективным препаратом для профилактики ФП. Он относится к III классу ААП, основным механизмом антиаритмического действия служит замедление реполяризации в клетках сердца. Кроме того, препарат обладает электрофизиологическими свойствами всех четырех классов ААП. Основной антиаритмический эффект препарата дополнительно усиливается за счет блокады синтеза гормонов щитовидной железы. В отличие от большинства других ААП, его можно назначать пациентам с органическим заболеванием сердца, включая СН. Риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsades de pointes* при лечении амиодароном** ниже (0,5%), чем при применении других блокаторов калиевых каналов, что свя-

зано с блокадой нескольких видов ионных каналов. Однако в связи с наличием этого риска рекомендуется контролировать длительность интервала QT на ЭКГ. Удлинение этого интервала более чем на 500 мс требует снижения дозы или отмены препарата. Препарат вызывает различные внекардиальные побочные эффекты (щитовидная железа, печень, легкие, глаза), особенно при длительном применении, что делает обоснованным его назначение лишь при неэффективности или невозможности назначения других ААП. Из-за особенностей фармакокинетики препарата требуется длительный период насыщения (таблица П16 Приложения Г2).

- Пациентам без структурного поражения сердца, которым не противопоказаны другие ААП, назначение амиодарона** рекомендовано только при их неэффективности [240, 254-256].

ЕОК IIaC (УУР А, УДД 1)

- Соталол** рекомендован для профилактики рецидивов ФП у пациентов без тяжелого органического поражения сердца, без угнетения насосной функции и СН. Наиболее оправдано его применение у пациентов со стабильной ИБС [201, 243, 257-259].

ЕОК Ia (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Соталол** — препарат III класса, замедляющий реполяризацию и обладающий свойствами не селективного β -АБ. По эффективности в профилактике рецидивов ФП уступает амиодарону**. Препарат обладает риском возникновения желудочковой тахикардии *torsades de pointes* (1%). Проаритмическое действие соталола** связано с удлинением интервала QT, что требует контроля за динамикой этого показателя на ЭКГ. Если интервал QT увеличивается до 500 мс и более, следует отменить соталол или снизить его дозу. Риск проаритмического действия более высок у женщин, пациентов с дисфункцией ЛЖ, СН, выраженной ГЛЖ (толщина миокарда ЛЖ, превышающая 14 мм, по данным ЭхоКГ), брадикардией, дисфункцией почек, гипокалиемией или гипомagneмией (таблица П16 Приложения Г2).

- ААП I класса: пропафенон**, лаптаконитина гидробромид**, диэтиламинопропионил-этоксикарбонил-аминофенотиазин рекомендованы для профилактики рецидивирующей симптоматической ФП у пациентов без структурного поражения сердца и СН [258, 260-269, 279-282].

ЕОК Ia (УУР А, УДД 1)

Комментарии. В целях профилактики возможной трансформации ФП в ТП с высокой частотой проведения на желудочки рекомендуется комбинировать ААП IC-класса с β -АБ.

Пропафенон** — ААП IC-класса, замедляющий деполаризацию в клетках миокарда. Обладает слабыми β -АБ свойствами. Применяется для профилактики ФП у пациентов без структурного заболевания сердца. Его не следует назначать пациентам с ИБС или сниженной ФВ ЛЖ. Необходимо соблюдать осторожность при его назначении больным с нарушением внутрижелудочковой проводимости,

особенно с блокадой левой ножки пучка Гиса. Назначение пропафенона** требует контроля за длительностью комплекса QRS на ЭКГ. Увеличение длительности комплекса QRS, по крайней мере на 25% по сравнению с исходным, указывает на риск развития проаритмического действия. В таких случаях следует снизить дозу или отменить препарат. Пропафенон способен вызывать трансформацию ФП в ТП (таблица П16 Приложения Г2).

Диэтиламинопропионил-этоксикарбонил-аминофенотиазин — ААП фенотиазинового ряда, блокатор быстрых Na-каналов (ААП IC-класса). Обладает свойствами блокатора кальциевых каналов. Применяется для сохранения синусового ритма при пароксизмальной ФП и персистирующей ФП после кардиоверсии. Диэтиламинопропионил-этоксикарбонил-аминофенотиазин может быть использован для лечения пациентов без органического заболевания сердца и у пациентов с АГ без ГЛЖ (толщина миокарда ЛЖ <15 мм, по данным ЭхоКГ). Не должен назначаться при ИБС, ХСН, АГ с ГЛЖ в связи с риском проаритмического действия. Назначение препарата требует контроля длительности комплекса QRS и интервала PQ на ЭКГ. Увеличение длительности QRS на 25% и более требует отмены препарата или уменьшения его дозы. Препарат способен вызывать трансформацию ФП в ТП. Наиболее частые побочные действия — головокружение, головная боль, расстройства зрения.

Лаптаконитина гидробромид — ААП IC-класса, блокатор быстрых Na-каналов.

Препарат может быть использован для лечения пациентов без структурного заболевания сердца и у пациентов с АГ без выраженной (≤ 14 мм) ГЛЖ. Не должен назначаться при ИБС, клинически значимой ХСН, АГ с выраженной ГЛЖ (>14 мм) в связи с риском проаритмического действия. Угнетает АВ и внутрижелудочковое проведение возбуждения, что требует контроля за длительностью интервала PQ и QRS. Как и другие ААП IC-класса способен вызвать трансформацию ФП в ТП. Наиболее частые побочные действия — головокружение, головная боль, нарушение фиксации зрения.

- Назначение ААП I класса не рекомендован пациентам с признаками структурного поражения сердца, в т.ч. при наличии СН, при снижении ФВ ЛЖ до 40% и менее, а также при ГЛЖ (толщина стенок 15 мм и более, по данным ЭхоКГ), т.к. препараты данной группы способны потенцировать возникновение жизнеугрожающих желудочковых аритмий [260, 279-282].

ЕОК IIIa (УУР А, УДД 1)

3.1.2.3.2. Выбор препарата для профилактики ФП и ТП в различных клинических ситуациях

Пациенты с ФП без выявленной структурной патологии сердца

- У пациентов без структурных заболеваний сердца профилактику рецидивов ФП рекомендовано на-

чинать с β -АБ, особенно когда аритмия четко связана с психическим или физическим напряжением [270, 271].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Алгоритм профилактики рецидивов ФП или ТП представлен в таблице П9 Приложения Б.

- У пациентов без структурного заболевания сердца для профилактики рецидивов ФП рекомендуется назначение ААП I и III класса: пропafenона**, лапаконитина гидробромида**, диэтиламинпропионил-этоксикарбонил-аминофенотиазина, соталола** [257-259, 271, 279-282].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Алгоритм профилактики рецидивов ФП или ТП представлен в таблице П9 Приложения Б.

- Назначение амиодарона** с целью профилактики рецидивов ФП у пациентов без структурных заболеваний сердца рекомендовано при невозможности использования или неэффективности β -АБ, пропafenона**, лапаконитина гидробромида**, диэтиламинпропионил-этоксикарбонил-аминофенотиазина, соталола** [240, 254-256, 270, 271].

ЕОК IV (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Алгоритм профилактики рецидивов ФП или ТП представлен в таблице П9 Приложения Б.

Больные с ИБС

- Пациентам с ИБС не рекомендуется назначать ААП IC-класса [269, 279-282].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)

- С целью профилактики рецидивов ФП пациентам с ИБС рекомендовано назначение соталола** [201, 244, 269].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)

- Назначение амиодарона** с целью профилактики ФП рекомендовано пациентам с ИБС при неэффективности соталола** [201, 240, 255, 269].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Всем пациентам перед назначением амиодарона** рекомендуется выполнение рентгенологического исследования легких и оценки уровня гормонов щитовидной железы (Т4 свободный, тиреотропный гормон). На фоне постоянной терапии показано ежегодное рентгенологическое исследование легких, 1 раз в 6 мес. исследование функции внешнего дыхания, содержания Т4 свободного и тиреотропного гормона. С целью профилактики развития фотосенсибилизации рекомендуется избегать пребывания на солнце или пользоваться специальными солнцезащитными средствами. Ежегодный осмотр окулиста необходим с целью выявления значительных отложений в роговице либо развития нарушений зрения.

Больные с СН или ГЛЖ (≥ 14 мм)

- С целью профилактики ФП пациентам с СН рекомендовано назначение амиодарона** [249, 250].

ЕОК IA (УУР В, УДД 2)

- Пациентам, длительно принимающим ААТ, рекомендовано периодическое прохождение обследо-

вания с проведением ЭКГ, ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ для подтверждения соответствия критериям безопасного выбора ААП [200, 201, 260, 283, 287-292, 520, 521].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 3)

- Пациентам, длительно принимающим ААТ, рекомендован регулярный контроль длительности интервалов PQ, QRS, QT и ЧСС с помощью ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ для оценки возможного риска проаритмического действия ААП и своевременного выявления клинически значимых нарушений проводимости и/или дисфункции синусового узла, обусловленных действием ААП [200, 201, 283, 287-292].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

Комментарии. В начале лечения (первые 3 дня) рекомендован ежедневный контроль ЭКГ для обоснования адекватности выбора индивидуальной дозы препарата. При использовании амиодарона** такой контроль рекомендовано проводить дополнительно через 1 и 4 нед. Длительная ААТ не рекомендуется пациентам с интервалом QT $>0,5$ сек (500 мс) или синусовой брадикардией <50 уд./мин в покое с эпизодами синоатриальной блокады 2-3 степени или АВ-блокады 2-3 степени без предварительной имплантации ЭКС***.

- Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) рекомендовано для профилактики ФП пациентам с СН и сниженной ФВ ЛЖ [292-296].

ЕОК IIaA (УУР В, УДД 1)

- Назначение иАПФ и АРА рекомендовано с целью профилактики ФП пациентам с АГ, особенно при наличии ГЛЖ [297-300].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 1)

- Назначение иАПФ или АРА не рекомендуются для вторичной профилактики ФП пациентам, не имеющим АГ и СН [284-286, 301, 302].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Лекарственные препараты, не обладающие прямым антиаритмическим действием, такие как иАПФ или АРА, способны предотвращать возникновение новых пароксизмов ФП у пациентов с дисфункцией ЛЖ, СН, а также при наличии АГ и ГЛЖ.

3.2. Хирургическое и интервенционное лечение фибрилляции предсердий

3.2.1. Катетерная абляция при ФП

- Катетерная абляция пароксизмальной ФП рекомендуется пациентам, которые имеют симптоматические рецидивы ФП на фоне ААТ (амиодарон**, пропafenон**, лапаконитина гидробромид**, диэтиламинпропионил-этоксикарбонил-аминофенотиазин, соталол**), а также предпочитают дальнейший контроль ритма. Выполнение процедуры рекомендовано проводить в опытном центре врачом, который получил соответствующую подготовку [31, 303-306].

ЕОК IA (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Катетерная абляция не рассматривается в качестве метода, увеличивающего продолжительность жизни или снижающего риск инсульта.

- Выполнение абляции аритмогенных зон типичного ТП рекомендовано для профилактики рецидивов ТП в рамках процедуры абляции ФП, если оно документировано ранее или выявлено во время абляции ФП [331, 332].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Если ТП было зарегистрировано до абляции ФП или выявлено во время процедуры, целесообразно рассмотреть катетерную абляцию каво-трикуспидального перешейка в рамках процедуры катетерной абляции ФП.

- Катетерная абляция ФП рекомендована в качестве способа лечения первой линии для профилактики рецидивов ФП и улучшения симптомов отдельным пациентам с симптоматической пароксизмальной ФП в качестве альтернативы ААТ, с учетом выбора пациента, соотношения эффективности и риска [303–306].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Отбор пациентов должен быть проведен особенно тщательно для получения хороших долгосрочных результатов процедуры при пароксизмальной и персистирующей формах ФП.

- В качестве катетерного лечения ФП рекомендуется проводить антральную изоляцию ЛВ, которую выполняют с использованием криобаллонной и радиочастотной энергии (в т.ч. электродами с измерением силы прилегания), а также трехмерных навигационных систем картирования [307–310].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Выбор методики изоляции ЛВ зависит от уровня оснащенности клиники, уровня подготовки специалиста и наиболее частого использования методики оперирующим хирургом. На данный момент нет убедительных доказательств эффективности дополнительных воздействий в ЛП (линейные процедуры, воздействия на фрагментированные компоненты и ганглионарные структуры), несмотря на обнадеживающие результаты изоляции задней стенки ЛП при персистирующих формах аритмии в некоторых небольших исследованиях.

- Если планируется катетерная абляция у больного ФП, рекомендовано рассмотреть продолжение терапии ОАК во время процедуры: варфарином** с поддержанием МНО на уровне 2,0 или ПОАК [170, 311–315].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Тактика временного пропуска в приеме перорального антикоагулянта накануне вмешательства позволяет снизить риск перипроцедуральных кровотечений. В случае приема апиксабана** и ривароксабана** пропускается 1 доза препарата, в случае терапии дабигатрана этексилатом** его последний

прием осуществляется за 12–30 ч до вмешательства (ориентируясь на функцию почек). Возобновить терапию ПОАК целесообразно через 4–6 ч при адекватном гемостазе. В случае терапии варфарином** вмешательство наиболее безопасно при значении МНО, равном 2,0, для чего возможен пропуск 1–2 дней в терапии, ориентируясь на значения МНО.

- Всем пациентам рекомендована пероральная АКТ в течение не <8 нед. после катетерной или хирургической абляции, независимо от наличия или отсутствия риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc [311–315].

ЕОК IIaB/C (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Учитывая высокий риск ТЭО, обусловленных вмешательством на ЛП, а также восстановление синусового ритма во время проведения абляции, вмешательство должно проводиться на фоне обязательного назначения АКТ [316, 317].

- Пациентам с высоким риском ТЭО после успешной катетерной или хирургической абляции ФП рекомендовано продолжать прием антикоагулянтов неопределенно долго [28].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано продолжить прием АВК или ПОАК при планировании катетерной абляции ФП [311–315].

ЕОК IIaB/C (УУР В, УДД 2)

Комментарии. При низкой комплаентности пациентов следует консервативно относиться к рекомендации выполнения катетерной процедуры ФП.

- Абляция при ФП рекомендована симптоматичным пациентам с ФП и СН со сниженной ФВ для улучшения симптомов и функции сердца, когда в качестве причины СН предполагается тахизависимая (аритмогенная) кардиомиопатия [318–326].

ЕОК IIaC (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Процедура может быть малоэффективна у пациентов с нормоформой ФП, очень низкой ФВ ЛЖ <20% и в III–IV ФК по NYHA на оптимальной медикаментозной терапии.

- Абляция ФП рекомендована в качестве более предпочтительной стратегии по сравнению с имплантацией ЭКС*** пациентам с ФП и сопутствующей брадикардией [327, 328].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. После проведения катетерной процедуры рекомендуется изучение функции синусового узла — и при критериях поражения последнего рассмотрение имплантации ЭКС после проведения радиочастотной абляции (РЧА).

3.2.2. Катетерная абляция ТП

- Для пациентов с ТП рекомендуется такой же подход к АКТ, как и при ФП [107, 199].

ЕОК IV (УУР А, УДД 3)

- Частая и сверхчастая электрокардиостимуляция предсердий при ТП рекомендована как альтер-

натива электрической кардиоверсии при наличии в лечебном учреждении соответствующей аппаратуры и опыта [329].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Метод диагностики и лечения тахикардии, который можно выполнять рутинно (как ЧПЭхоКГ) и под небольшой седацией.

- Абляция кава-трикуспидального перешейка с интраоперационным достижением двунаправленного блока проведения импульса в области перешейка сердца при лечении типичного ТП рекомендуется пациентам с неэффективной ААТ или в качестве первой линии лечения с учетом предпочтений пациента [330–333].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

- Если ТП было зарегистрировано до абляции ФП, абляция кава-трикуспидального перешейка рекомендована в рамках процедуры катетерной абляции ФП [23].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Учитывая частое сочетание ТП и ФП, одномоментная процедура РЧА ЛВ и кава-трикуспидального перешейка однозначно уменьшает количество послеоперационных рецидивов и улучшает долгосрочный прогноз обеих аритмий (мнение экспертов).

3.2.3. Хирургические методы лечения ФП

- Катетерная или хирургическая абляция рекомендована симптомным пациентам с персистирующей или длительно персистирующей формами ФП, рефрактерной к ААП, с учетом выбора пациента, соотношения пользы и риска, при поддержке группы специалистов по ФП (AF Heart Team) [323, 334–351].

ЕОК IIaC (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Выполнение хирургической абляции следует рассматривать в мини-инвазивном варианте (торакоскопический доступ, мини-торакотомия). При небольшом сроке ФП (до 3 мес.) следует отдавать предпочтение катетерным методикам изоляции ЛВ, при длительном анамнезе ФП и увеличении полости ЛП — методикам изоляции ЛВ и задней стенки ЛП. При длительно существующей ФП наиболее эффективен гибридный способ лечения (хирургическая + катетерная абляция).

- Мини-инвазивное (торакоскопическое) вмешательство с эпикардальной изоляцией ЛВ и задней стенки ЛП рекомендовано пациентам с симптоматичной ФП, когда не удалась катетерная абляция. Решения по таким пациентам должна принимать группа специалистов по ФП (AF Heart Team) [334, 339–351].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Как правило, вопрос использования торакоскопической абляции целесообразно рассматривать после по крайней мере одной и более неэффективных катетерных процедур.

- Хирургическое лечение с помощью мини-инвазивного подхода, выполняемое обученным хирургом

в опытном центре, рекомендовано в качестве варианта лечения пациентов с симптомными персистирующими формами ФП или после неэффективной катетерной абляции. Решения по таким пациентам должна принимать группа специалистов по ФП (AF Heart Team) [337, 342–351].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Важно консенсусное мнение специалистов и выбор пациента при определении стратегии лечения сложных форм ФП.

- Хирургический “лабиринт” (биатриальный) рекомендован пациентам, переносящим операцию на сердце (аортокоронарное шунтирование, клапанные пороки сердца), для облегчения симптомов, связанных с ФП; при этом необходимо сопоставление дополнительного риска процедуры и преимущества контроля ритма [342–351].

ЕОК IIaA (УУР В, УДД 3)

- Сопутствующая биатриальная операция “лабиринт” или изоляция ЛВ рекомендована бессимптомным пациентам с ФП, переносящим операцию на сердце по поводу клапанных пороков или ИБС [347–349].

ЕОК IIbC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Изоляцию ЛВ во время сопутствующей операции целесообразно применять только у пациентов с пароксизмальной ФП. При персистирующих формах ФП целесообразно использовать операцию “лабиринт”. Не будет ошибкой выполнение абляции только в ЛП, хотя эффективность ее по сравнению с биатриальной несколько ниже. Однако следует принимать во внимание, что и риск развития осложнений при моноатриальной процедуре ниже.

- Для профилактики послеоперационной ФП после кардиохирургических операций рекомендуется периперационная пероральная терапия β-АБ [350, 351].

ЕОК IV (УУР А, УДД 1)

- При гемодинамически значимой послеоперационной ФП рекомендуется восстановление синусового ритма с помощью электрической или медикаментозной кардиоверсии [23].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Гемодинамическая значимость аритмии, особенно в раннем послеоперационном периоде, всегда требует экстренных мероприятий.

- После операций на сердце у пациентов с ФП рекомендовано учитывать индивидуальный риск инсульта и кровотечений при принятии решения о долгосрочном приеме антикоагулянтов [51, 336, 350, 351].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Решения о продолжении системной АКТ после хирургической процедуры должны базироваться на стратификации риска тромбоэмболий, а не на эффективности проведенной процедуры. Целесообразно проведение ЧПЭхоКГ для изучения кровотока в ушке ЛП (уЛП) перед отменой ОАК, ес-

ли предпринималось хирургическое закрытие или резекция уЛП.

- Симптомным послеоперационным пациентам с ФП с целью восстановления синусового ритма рекомендовано назначение ААП [23].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Профилактический прием ААП рекомендован после выполнения и катетерных, и хирургических процедур. Это уменьшает количество рецидивов в раннем послеоперационном периоде.

- У пациентов с высоким риском развития ФП в послеоперационном периоде рекомендовано оценить целесообразность профилактического применения амиодарона** перед операцией [352].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Профилактический прием ААП, в т.ч. и амиодарона** (при отсутствии противопоказаний), показан после выполнения и катетерных, и хирургических процедур. Это уменьшает количество рецидивов в раннем послеоперационном периоде.

- Пациентам с ФП без нарушений гемодинамики рекомендуется контроль частоты желудочкового ритма и применение антикоагулянтов [353].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

- После проведенной хирургической резекции или ушивания уЛП у пациентов с ФП и высоким тромбоэмболическим риском рекомендовано продолжение АКТ неопределенно долго [343, 354].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Решения о продолжении системной АКТ после хирургической процедуры должны базироваться на стратификации риска инсульта, а не на эффективности проведенной процедуры.

- Хирургическое ушивание или резекция уЛП рекомендовано пациентам с ФП, которым планируется открытое кардиохирургическое вмешательство [355].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Отношение к резекции и ушиванию уЛП даже на современном этапе является предметом споров и обсуждений, учитывая опасность кровотечений и восстановления просвета при перевязке последнего. Кроме того, уЛП рассматривается как мышечный и гормональный орган.

- Хирургическое ушивание или резекция уЛП рекомендовано пациентам, которым планируется торакоскопическое лечение ФП [334].

ЕОК IIbB (УУР А, УДД 2)

3.2.4. Модификация АВ-соединения

- Абляция АВ-узла для контроля ЧСС рекомендована, если частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами, не удается предупредить рецидивы ФП с помощью ААП или последние вызывают серьезные побочные эффекты, а катетерная или хирургическая абляция ФП не

показана, оказалась неэффективной или ее возможность была отвергнута [356, 357].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Данная рекомендация должна рассматриваться как крайняя мера (не применяться рутинно) и в клиниках, выполняющих РЧА ЛВ, а также для пациентов, имеющих персистирующую или длительно-персистирующую формы ФП.

- Абляция АВ-узла рекомендована определенной группе пациентов с постоянной формой ФП и показаниями к ресинхронизирующей терапии (СН III-IV ФК по NYHA, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, продолжительность комплекса QRS ≥ 130 мс) [358-361].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Целесообразность абляции АВ-узла следует рассматривать у пациентов, не ответивших на ресинхронизацию, у которых высокая ЧСС при ФП не позволяет проводить эффективную бивентрикулярную стимуляцию, через некоторое время после имплантации.

- Абляция АВ-узла рекомендована определенной группе больных, не ответивших на ресинхронизацию, у которых высокая частота желудочковых сокращений при ФП не позволяет проводить эффективную бивентрикулярную стимуляцию, а амиодарон** не эффективен или противопоказан [23].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Для снижения частоты спонтанного ритма можно эффективно использовать β -АБ или их комбинацию с дигоксином**, учитывая клинические ограничения и осложнения при применении амиодарона**.

- Бивентрикулярная стимуляция рекомендована пациентам с любой формой ФП, резко сниженной функцией ЛЖ (ФВ $\leq 35\%$) и тяжелой СН (III-IV ФК по NYHA) после абляции АВ-узла [23].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Абляция АВ-узла для контроля ЧСС рекомендована, если предполагается аритмогенная кардиомиопатия, и частота желудочкового ритма не контролируется лекарственными средствами, а прямая абляция ФП не показана, оказалась неэффективной или ее возможность отвергнута [23].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Не следует проводить катетерную абляцию АВ-узла без предшествующих попыток медикаментозного лечения или катетерной абляции ФП для контроля ритма и/или частоты сокращений желудочков сердца у пациентов с ФП.

- Абляции АВ-узла с последующей ресинхронизацией рекомендована пациентам с постоянной ФП, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и СН I-II ФК по NYHA на фоне оптимальной лекарственной терапии по контролю ЧСС, если медикаментозное лечение недостаточно эффективно или вызывает побочные реакции [23].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

3.2.5. Периоперационное ведение пациентов

• Перед кардиоверсией и/или выполнением катетерной абляции ФП рекомендуется использование профилактической АКТ [23, 170, 182, 306, 311].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Выполнение катетерной абляции является обоснованным после проведения ЧПЭхоКГ или КТ ЛП с контрастированием уЛП.*

• Пациентам, получающим терапию ПОАК (кроме дабигатрана этексилата** или ривароксабана**) в целевых дозах, рекомендовано выполнение процедуры абляции без отмены антикоагулянтного препарата [313, 361].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

• Пациентам, получающим АКТ варфарином** или дабигатраном этексилатом** в целевых дозах, рекомендуется выполнение процедуры абляции без отмены варфарина** или дабигатрана этексилата** [170, 315, 363–368].

ЕОК Ia (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов, получающих перед катетерной абляцией терапию АВК или ПОАК, отмена одной или двух доз препарата перед абляцией ФП с возобновлением приема сразу после абляции является обоснованной.*

• Пациентам, получающим АКТ ривароксабаном** в целевых дозах, рекомендуется выполнение процедуры абляции без отмены ривароксабана** [311].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

• Пациентам, получающим перед катетерной абляцией терапию ПОАК, рекомендована отмена одной или двух доз препарата перед абляцией ФП с возобновлением приема после абляции [369–373].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов, получающих терапию ПОАК в целевых дозах, выполнение процедуры абляции без отмены антикоагулянтного препарата является обоснованным (выбор клиник, выполняющих РЧА ФП).*

• Выполнение катетерной абляции пациентам на ФП, получавших АКТ в течение 3 нед. или более, рекомендовано после проведения ЧПЭхоКГ [23, 170, 182, 306, 311].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Пациентам, которым невозможно выполнение ЧПЭхоКГ, для выявления тромбоза предсердий рекомендовано использование внутрисердечной ЭхоКГ и/или КТ ангиографии ЛП [374–381].

ЕОК IIaC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *На данный момент достаточно убедительных данных в пользу использования КТ с контрастированием уЛП вместо проведения ЧПЭхоКГ в плане подготовки к РЧА ФП.*

• Во время процедуры катетерной абляции ФП рекомендовано введение гепарина натрия** до или непосредственно после транссептальной пункции. Рекомендованная длительность АВ-соединения дол-

жна поддерживаться на уровне не <300 сек [366, 373–375, 382–388].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

• Для инактивации гепарина натрия** после катетерной абляции ФП рекомендовано введение протамина сульфат [389].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

Комментарии. *Данную рекомендацию следует использовать при длительности АВ-соединения >400 сек, при непрекращающемся кровотечении из места пункций и при признаках выпота в полости перикарда на момент окончания операции (мнение экспертов).*

• У пациентов, не получавших АКТ перед катетерной абляцией ФП и у которых после абляции планируется назначение варфарина** или ПОАК, в качестве “моста” рекомендовано использовать гепарин и его производные после абляции ФП [23].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *В качестве альтернативы варфарину** возможно использование ПОАК у пациентов с неклапанной ФП без использования методики “моста”, который увеличивает риск кровотечений в послеоперационном периоде и койко-дни.*

• После катетерной абляции ФП проведение системной АКТ варфарином** или новыми антикоагулянтами рекомендуется не <2 мес. [316, 390].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов, которым была выполнена абляция ФП, назначение ОАК рекомендуется в соответствии с рекомендациями по АКТ для пациентов с ФП вне зависимости от эффективности проведенной процедуры [23, 182].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Решения о продолжении системной АКТ >2 мес. после абляции рекомендуется базировать на стратификации риска инсульта, а не на эффективности проведенной процедуры [23, 182].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Решения о продолжении системной АКТ после абляции должны базироваться в первую очередь на стратификации риска инсульта.*

• Пациентам, имеющим ФР инсульта и СЭ (для мужчин CHA₂DS₂-VASc ≥2 балла, для женщин CHA₂DS₂-VASc ≥3 балла), рекомендована длительная АКТ, независимо от успеха проведенной абляции [391].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Пациентам без предшествующей АКТ перед абляцией ФП, или у которых перед абляцией был пропущен прием варфарина** или ПОАК, возобновление приема варфарина** или ПОАК рекомендовано через 3–5 ч после абляции [350, 400–404].

ЕОК IIaC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Решение о продолжении системной АКТ через 3–5 ч после абляции желательно проводить после подтверждения отсутствия выпота в полости перикарда ЭхоКГ или других значимых кровотечений.*

• Пациентам, для которых на основании их убеждений и предпочтений принято решение о прекращении АКТ, рекомендовано длительное или частое мониторирование ЭКГ для выявления возможных рецидивов ФП [23].

ЕОК ПЬС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Решения о продолжении системной АКТ после абляции должны базироваться на стратификации риска инсульта, а не на эффективности проведенной процедуры. Пациентам это должно быть разъяснено!

3.2.6. Нефармакологические методы профилактики ТЭО.

Окклюзия уЛП для профилактики инсульта

уЛП является основным местом образования тромбов (до 95% тромбозов ЛП), являющихся непосредственной причиной ТЭО. Ограниченный опыт интервенционной окклюзии уЛП представлен преимущественно в виде результатов обсервационных исследований и регистров. Только одно устройство (WATCHMAN) сравнивалось с варфарином в рандомизированных исследованиях PROTECT AF и PREVAIL [392-396]. В них результаты окклюзии уЛП были не хуже соответствующих показателей при терапии антикоагулянтами для профилактики инсульта у пациентов с ФП и средним риском ТЭО с возможностью снижения риска кровотечения у пациентов, находящихся под наблюдением в течение 5 лет с момента рандомизации [397].

Хотя концепция окклюзии уЛП представляется обоснованной, в настоящее время недостаточно данных об эффективности и безопасности, позволяющих рекомендовать этот подход в рутинной практике всем пациентам с ФП и высоким тромбоэмболическим риском, кроме тех пациентов, кому противопоказана длительная терапия антикоагулянтами. Однако следует отметить, что существует группа пациентов, у которых применение данной методики может быть оправдано, что послужило причиной появления экспертных консенсусных документов, регламентирующих возможность имплантации окклюдизирующих устройств уЛП в особых клинических ситуациях:

- пациенты с высокими тромбоэмболическим и геморрагическим рисками;
- пациенты, нуждающиеся в ТАТ неопределенно долго;
- пациенты с онкологическими заболеваниями, повышающими риск спонтанных кровотечений, которые невозможно оценить существующими валидизированными шкалами геморрагических рисков;
- пациенты, которым была выполнена электрическая изоляция уЛП в дополнение к изоляции устьев ЛВ в процессе эндоваскулярного лечения аритмии;
- пациенты с ХБП и уровнем СКФ <15 мл/мин;
- недееспособные пациенты с невозможностью адекватного контроля приема АКТ;

— пациенты, настаивающие на эндоваскулярной окклюзии уЛП ввиду категорического отказа от приема АКТ;

— пациенты с расстройствами центральной нервной системы, повышающими риск падений/травм (эпилепсия и др.);

— пациенты с потенциально повышенным риском серьезных травм (экстремальный спорт, вождение мотоцикла), которые отказываются от изменения своего привычного образа жизни;

• Возможность закрытия уЛП с помощью окклюдера рекомендована отдельной категории пациентов с ФП с абсолютными противопоказаниями к приему АКТ [398-401].

ЕОК ПЬВ (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Под противопоказанием понимается абсолютная невозможность длительного приема пероральной АКТ ввиду развития непереносимости, аллергии либо жизнеугрожающего кровотечения из неустраняемого источника.

• После выполнения хирургической изоляции или окклюзии уЛП пациенту с ФП и высоким риском инсульта рекомендовано рассмотреть продолжение приема антикоагулянтов [343, 354].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

• Пациентам с ФП, которым планируется кардиохирургическое вмешательство, рекомендована хирургическая окклюзия или изоляция уЛП как метод профилактики тромбоэмболий у пациентов с ФП [355, 402].

ЕОК ПЬВ (УУР В, УДД 2)

• Хирургическая окклюзия или изоляция уЛП рекомендована как метод профилактики инсульта пациентам, которым планируется торакоскопическая операция по поводу ФП [334, 403].

ЕОК ПЬВ (УУР В, УДД 2)

3.3. Фибрилляция и трепетание предсердий у особых категорий пациентов

3.3.1. ФП у пациентов с АГ

• Лечение АГ и тщательный контроль АД рекомендован всем больным с ФП с целью профилактики рецидивов аритмии и ишемических и геморрагических осложнений [404].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии. АГ является значимым ФР развития ИИ при ФП. Неконтролируемое высокое АД увеличивает вероятность ИИ и геморрагических осложнений и может способствовать рецидивам аритмии. Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может предотвращать структурное ремоделирование миокарда и повторные эпизоды аритмии [257].

• Пациентам с диагностированной ФП и АГ рекомендовано назначение иАПФ или АРА в сочетании с ААТ с целью снижения вероятности рецидивов ФП [405-407].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Совместное применение иАПФ или АРА и ААТ может уменьшать частоту повторных эпизодов ФП после кардиоверсии по сравнению с изолированным назначением ААП [406, 407]. Метаанализ ряда исследований продемонстрировал меньший риск рецидивов ФП на фоне антигипертензивной терапии [294, 296, 298], однако по крайней мере в одном контролируемом исследовании преимущество данной схемы лечения не подтвердилось [408].

3.3.2. ФП и ТП у пациентов с синдромом WPW

- Катетерная абляция ДПП рекомендована пациентам с синдромом WPW и ФП с быстрым проведением по ДПП для снижения риска внезапной сердечной смерти (ВСС) [408–415].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Для определения риска ВСС у пациентов с синдромом WPW и ФП можно ориентироваться на минимальный R-R-интервал (<250 мс) и постоянное проведение по ДПП.

- Катетерная абляция ДПП рекомендована без промедления всем пациентам, пережившим ВСС [412].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. ВСС при синдроме WPW чаще всего обусловлена быстрым проведением ФП/ТП по ДПП с переходом в фибрилляцию желудочков. Катетерная абляция пучка является обязательной, по мнению экспертов.

- Бессимптомных пациентов с признаками преэкситации и ФП рекомендовано тщательно наблюдать и при необходимости выполнять абляцию ДПП [413, 419].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Для решения вопроса о проведении РЧА ДПП возможно проведение инвазивного или чреспищеводного электрофизиологического исследования для изучения антеградного эффективного рефрактерного периода пучка.

- в/в прокаинамида** рекомендовано для восстановления синусового ритма у пациентов с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков, в случае если ФП не сопровождается гемодинамической нестабильностью [414].

ЕОК IIa (УУР В, УДД 3)

- в/в пропафенона** рекомендовано для восстановления синусового ритма у пациентов с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков, в случае если ФП не сопровождается гемодинамической нестабильностью [414, 415].

ЕОК IIa (УУР А, УДД 2)

3.3.3. ФП у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

- Пожизненная антикоагуляция рекомендована всем пациентам с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и ФП [416–419].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Данные наблюдений свидетельствуют о высоком риске инсульта у пациентов с ГКМП и ФП, что подтверждает необходимость назначения АКТ.

- Восстановление синусового ритма путем электрической или фармакологической кардиоверсии для улучшения симптоматики рекомендовано всем пациентам с ГКМП и впервые возникшей симптомной ФП [417].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Данная рекомендация относится ко всем вариантам впервые возникшей симптомной ФП.

- Пациентам с гемодинамически стабильной ФП и ГКМП рекомендуется урежение ЧСС с помощью β-АБ или дилтиазема/верапамила** [417].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Лечение обструкции выносящего тракта ЛЖ рекомендовано пациентам с ГКМП и ФП для уменьшения симптоматики [418].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ГКМП и симптомной рецидивирующей ФП для восстановления и удержания сердечного ритма рекомендовано назначение амиодарона** [417, 419].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

3.3.4. ФП и ТП при каналопатиях или аритмогенной дисплазии правого желудочка

- Направленное генетическое тестирование рекомендовано пациентам с ФП и подозрением на наследственные кардиомиопатии, основываясь на клинических данных, семейном анамнезе и электрокардиографическом фенотипе [420, 421].

ЕОК IIaA (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Генетическое тестирование в последние годы занимает большое место в верификации диагноза и прогнозе пациентов с наследственными кардиомиопатиями и каналопатиями.

3.3.5. Пациенты с СН

ФП у пациентов с СН с сохранной ФВ ЛЖ

Диагностика ХСН с сохранной ФВ ЛЖ затруднена у пациентов с ФП в связи со сложностью дифференцирования симптомов, связанных с аритмией и собственно проявлениями СН; в любом случае необходима коррекция АГ и ишемии миокарда. Полезным диагностическим методом является ЭхоКГ, которая позволяет оценить признаки структурной патологии сердца на фоне симптомной ФП (ГЛЖ и/или диастолическая дисфункция). Снижение ранней диастолической скорости кровотока e' , зарегистрированное при помощи тканевого доплера, отражает нарушение расслабления ЛЖ, в то время как отношение E/e' коррелирует с инвазивным измерением давления наполнения ЛЖ [421–425]. Уровень предсердного натрийуретического пептида также применим с целью

диагностики ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [426], но данный показатель имеет тенденцию к повышению на фоне ФП, и оптимальные референтные значения нормы до сих пор окончательно не определены [427].

ФП у пациентов с СН с промежуточным снижением ФВ ЛЖ

СН с промежуточным снижением ФВ ЛЖ является относительно новым понятием, применяемым у пациентов при наличии симптомов и признаков СН, незначительного снижения ФВ ЛЖ до 40–49% и повышения уровня натрийуретических пептидов, а также одного из следующих критериев либо их сочетания: ГЛЖ, увеличения ЛП, либо проявлений диастолической дисфункции [426]. При ФП диагностика затруднена, потому что на фоне аритмии возможна дилатация ЛП независимо от сопутствующей ХСН, так же, как и повышение концентрации натрийуретических пептидов. Значения ФВ ЛЖ при ФП могут быть вариабельны, в то время как эхокардиографическая оценка затруднена в связи со снижением систолической функции ЛЖ на фоне аритмии и вариабельностью длины сердечного цикла. Поэтому требуются дальнейшие наблюдения с целью разработки конкретных стратегий лечения для пациентов с ФП и ХСН с промежуточным снижением ФВ ЛЖ.

Профилактика развития ФП у пациентов с СН

Ретроспективные анализы крупных рандомизированных исследований свидетельствуют о снижении частоты впервые выявленной ФП у пациентов, получавших иАПФ/АРА, по сравнению с группой, принимавшей плацебо [293, 294, 298]. Снижение заболеваемости ФП на фоне терапии иАПФ/АРА менее очевидно у пациентов с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ [295]. При отсутствии СН преимущество назначения данных препаратов не продемонстрировано [286, 301, 428]. Эффективность ингибиторов неприлизина в плане профилактики развития ФП в настоящее время не доказана [429]. При этом терапия β-АБ в дополнение к приему иАПФ/АРА способствовала снижению скорректированного риска возникновения пароксизмальной ФП на 33% у пациентов с ХСН и систолической дисфункцией, что подчеркивает необходимость назначения β-АБ на СР с профилактической целью [430]. Свою эффективность доказал антагонист альдостерона — эплеренон, на фоне приема которого в качестве комплексной терапии иАПФ/АРА и β-АБ наблюдалось снижение случаев развития ФП у пациентов с ФВ ЛЖ ≤35% и II ФК ХСН по NYHA [431].

• Пациентам с диагностированной ФП и СН с систолической дисфункцией рекомендовано начать лечение СН на ранних стадиях [294, 296, 298, 425–427].

ЕОК нет (УУР С, УДД 2)

• Абляция при ФП рекомендована симптоматическим пациентам с ФП и СН со сниженной ФВ для

улучшения симптомов и функции сердца, если подозревается вероятность развития тахи-кардиомиопатии [426, 432–438].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. У отдельных пациентов с СН катетерная абляция ФП, выполненная в опытных центрах, может привести к улучшению функции ЛЖ.

3.3.6. ФП у пациентов пожилого и старческого возраста

• Пациентам пожилого возраста с диагностированной ФП в связи с высоким риском ТЭО рекомендовано назначение АКТ [78, 124, 139, 439–442].

ЕОК нет (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Согласно возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения, к пожилым лицам относятся лица >65 лет, к лицам старческого возраста — >75 лет, лица >90 лет — долгожители. Данные исследования VAFTA (Бирмингемское исследование по лечению ФП у пожилых пациентов; средний возраст исследуемых — 81,5±4,2 года) и Medicare свидетельствуют о пользе назначения АКТ у пациентов старшего возраста. У пациентов пожилого возраста с ФП более высокий риск развития инсульта, поэтому они получают большую выгоду от назначения АКТ по сравнению с более молодыми пациентами.

• Пожилым пациентам при отсутствии противопоказаний рекомендовано выполнение интервенционных вмешательств для лечения ФП и ТП [443].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Целесообразно учитывать анамнез, форму аритмии, симптомность и комплаентность пациента с ФП.

• У пациентов пожилого и старческого возраста рекомендован комплексный подход к лечению ФП и индивидуальный подбор дозы препаратов с оценкой сопутствующей патологии [23].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

3.3.7. Тактика ведения беременных с ФП

• Электрическая кардиоверсия может быть безопасно проведена на всех этапах беременности и рекомендуется пациентам с гемодинамически значимой ФП, если риск осложнений на фоне продолжающегося приступа ФП считается высоким для матери и плода [23].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• АКТ рекомендована беременным женщинам с ФП при наличии высокого риска развития инсульта. Для минимизации тератогенного риска и внутриутробного кровотечения в первом триместре и в течение 2–4 нед. до родоразрешения рекомендуется назначение гепарина и его производных с индивидуальным подбором дозы. В остальное время в период беременности могут быть использованы АВК или гепарин и его производные [444].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Эноксапарин натрия** считается безопасным, т.к. он не проникает через плаценту. В третьем триместре беременности рекомендуется частый лабораторный контроль коагуляционного статуса (каждые 10-14 дней) и соответствующие корректировки дозы, учитывая, что у некоторых женщин высокие дозы АВК и гепарина могут потребоваться для поддержания адекватной антикоагуляции. Беременные женщины с механическими протезами клапанов сердца и ФП, которые решили прекратить терапию АВК по согласованию с мультидисциплинарной командой специалистов, в течение 6-12 нед. гестации должны непрерывно получать гепарин натрия** или эноксапарин натрия** с индивидуальным подбором дозы препарата. Доза эноксапарина натрия** подбирается под контролем фактора активности анти-Ха.

- Назначения ПОАК в период беременности, а также во время ее планирования не рекомендовано [23].

ЕОК IIIС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. На данный момент нет необходимой доказательной базы в отношении безопасности ПОАК у беременных, несмотря на относительную безопасность этих препаратов по сравнению с АВК в обычной когорте пациентов.

3.3.8. ФП у спортсменов

- Рекомендуется разъяснять спортсменам, что длительные интенсивные физические тренировки могут способствовать возникновению ФП [445-451].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Интенсивные физические нагрузки, особенно связанные с выносливостью (>1500 ч занятий спортом в течение жизни), увеличивают риск ФП в дальнейшей жизни, и это, вероятно, связано с повышенным тонусом вегетативной нервной системы, объемной перегрузкой сердца во время физических нагрузок, гипертрофией и дилатацией предсердий.

- Абляция субстрата ФП рекомендована для профилактики рецидивов ФП у спортсменов [452, 453].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Катетерная абляция не рассматривается в качестве метода, увеличивающего продолжительность жизни или снижающего риск инсульта, но при этом может значимо улучшать качество жизни.

- Рекомендовано оценивать частоту желудочковых сокращений во время тренировки у каждого спортсмена с ФП (на основании симптомов и/или по данным суточного мониторинга) с последующим достижением целевых значений [23].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- После приема таблетированных средств пропafenона** пациентам рекомендовано воздерживаться от спортивных нагрузок на время, пока сохраняется ФП и далее до двух периодов полураспада ААП [207].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

3.3.9. Взрослые пациенты с врожденными пороками сердца

- Закрытие дефектов межпредсердной перегородки рекомендовано в возрасте до 40 лет с целью снижения риска возникновения ТП и ФП [28, 454-459].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с симптомными предсердными тахикардиями в анамнезе и показаниями к хирургической коррекции дефекта межпредсердной перегородки рекомендуется оценить возможность абляции ФП во время хирургического лечения врожденного порока сердца (ВПС) [246, 457, 458].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

- Целесообразность хирургического лечения ФП (операция “лабиринт”) рекомендовано оценить у пациентов с симптомной ФП, которым планируется хирургическая коррекция ВПС [457, 459-461].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано назначение АКТ у всех взрослых пациентов с ФП и/или ТП или предсердными тахикардиями после шунтирующих операций при ВПС, при наличии цианоза, после паллиативной операции Фонтена или при правом системном желудочке. При остальных ВПС АКТ назначается при количестве баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥1 [462].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Выполнение катетерной абляции предсердных аритмий рекомендовано в том случае, если она выполняется в специализированных центрах [23, 179, 182].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

- Перед выполнением кардиоверсии у пациентов с ВПС рекомендовано предварительное ЧПЭхоКГ совместно с приемом антикоагулянтов в течение 3 нед. до процедуры [457, 459, 463, 464].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 4)

3.3.10. Пациенты с клапанными пороками сердца

- Раннее хирургическое лечение рекомендуется при тяжелой недостаточности митрального клапана, сохранной функции ЛЖ и впервые возникшей ФП даже при отсутствии симптомов, особенно если выполнение хирургической операции представляется эффективным [465].

ЕОК IIaC (УУР А, УДД 2)

- Ранняя митральная вальвулотомия или протезирование рекомендованы бессимптомным пациентам с тяжелым митральным стенозом и подходящей анатомией клапана и впервые возникшей ФП [465].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 2)

3.3.11. Пациенты с ОКС

- Больным с ОКС и ФП рекомендовано выполнение электроимпульсной терапии при тяжелом нарушении гемодинамики, рефрактерной к антиангинальной терапии ишемии или неадекватной частоте

желудочковых сокращений на фоне медикаментозной терапии [23].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- В/в амиодарона** или β-АБ рекомендовано больным с ФП и ОКС для снижения частоты желудочкового ритма [23].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- При отсутствии клинических признаков СН с целью снижения частоты желудочкового ритма рекомендовано в/в селективных блокаторов кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце (верапамил**) [23].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ФП и ОКС, сопровождающихся клиникой СН, рекомендуется в/в дигоксина** с целью снижения частоты желудочкового ритма [23].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

- Не рекомендуется применение пропafenона** у пациентов с ФП и ОКС [208, 215, 219, 223, 258, 262].

ЕОК IIIb (УУР С, УДД 5)

3.3.12. Пациенты с СД

- Компенсация СД рекомендована пациентам с диагностированной ФП и СД для снижения риска ТЭО и улучшения долгосрочного прогноза ФП [466-472].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии. У пациентов с ФП длительный анамнез СД, по всей видимости, повышает вероятность ТЭО, но не оказывает влияния на риск кровотечений на фоне приема ОАК. К сожалению, интенсивный гликемический контроль не влияет на частоту возникновения новых случаев ФП, в то время как лечение метформинном ассоциируется с уменьшением долгосрочного риска ФП у данной категории пациентов и, может быть, даже способствует снижению риска инсульта. В свою очередь, наличие диабетической ретинопатии, которая отражает степень декомпенсации СД, не увеличивает вероятность внутриглазных кровоизлияний на фоне АКТ [445-447].

- У пациентов с СД и ФП рекомендуется контролировать все сердечно-сосудистые ФР, включая АД и уровень липидов крови [466, 468, 471-475].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

3.3.13. Пациенты с заболеваниями легких

- При возникновении ФП на фоне острого респираторного заболевания или обострения хронической легочной патологии в первую очередь рекомендовано провести коррекцию гипоксемии и ацидоза [28, 476-483, 526].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Электроимпульсная терапия рекомендована пациентам с заболеваниями легких, если развившийся пароксизм ФП вызывает нарушение гемодинамики [28, 476-483].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с обструктивной болезнью легких для контроля частоты желудочкового ритма рекомендовано использование селективных блокаторов кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце (верапамил**/дилтиазем) либо — в качестве альтернативы — применение селективных β-АБ [476-483].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Назначение β-АБ и теофиллина** не рекомендуется пациентам с бронхоспастическим синдромом [28, 476-483].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

- Не рекомендуется прием неселективных β-АБ, соталола**, пропafenона** и трифосаденина пациентами с обструктивной болезнью легких и ФП [476-483].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

- У всех пациентов с ФП рекомендовано исключить синдром обструктивного ночного апноэ [476-483].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Апноэ вызывает увеличение давления в предсердиях, их размера и изменение состояния вегетативной нервной системы. Своевременная коррекция ФР может улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с ФП.

- С целью уменьшения частоты рецидивов ФП и улучшения контроля заболевания рекомендовано назначение оптимальной терапии, направленной на коррекцию обструктивного ночного апноэ [480-484].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 3)

3.3.14. Пациенты с гипертиреозом

- Пациентам с ФП и активным заболеванием щитовидной железы рекомендуется антитромботическая терапия с учетом наличия других ФР инсульта [28].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Для контроля частоты желудочкового ритма пациентам с ФП на фоне тиреотоксикоза рекомендуется применение β-АБ, если нет противопоказаний [28].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В случае тиреотоксического криза возможно их в/в; при этом могут потребоваться высокие дозы препаратов.

- Если применение β-АБ невозможно, для контроля ЧСС у пациентов с ФП и тиреотоксикозом рекомендуется назначение селективных блокаторов кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце: дилтиазема или верапамила** [28].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Если желателен контроль ритма сердца, перед кардиоверсией рекомендовано нормализовать функцию щитовидной железы, иначе велика вероятность рецидива аритмии [28].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- После нормализации функции щитовидной железы рекомендации по антитромботической про-

филаксии соответствуют таковым у пациентов без гипертиреоза [28].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

3.3.15. Пациенты с заболеваниями почек

ХБП является часто встречающейся сопутствующей патологией у пациентов с ФП; частота ХБП во всем мире продолжает нарастать [485].

По данным регистра ORBIT-AF, у 30% пациентов с ФП отмечается ХБП III, IV или V стадии, а по данным отечественного регистра РЕКВАЗА, примерно половина пациентов с ФП имеют сопутствующую патологию почек [486, 487]. Существует двунаправленное взаимодействие между ФП и ХБП: ХБП предрасполагает к развитию ФП, а наличие ФП сопряжено с ухудшением внутрисердечной гемодинамики, риском дальнейшего снижения СКФ и нарастания альбуминурии [488]. Примерно у одного из пяти пациентов с ХБП имеется впервые диагностированная ФП, а у 50% пациентов с ФП имеются разной степени выраженности нарушения фильтрационной функции почек. По сравнению с пациентами только с наличием ФП или ХБП, у пациентов с их сочетанием имеется повышенный риск инсульта и смертности из-за чрезмерного риска развития как ТЭО, так и тяжелых кровотечений, что делает стратификацию риска и лечение сложными задачами [489, 490].

• Всем пациентам с ФП рекомендовано определение уровня креатинина сыворотки крови или КК по формуле Кокрофта-Голта с целью выявления сопутствующей патологии почек и правильного подбора дозы антикоагулянтных и ААП [27, 40-42, 44, 75].

ЕОК Ia (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Частота контроля функции почек у пациентов с ФП, получающих ОАК, представлена в Разделе 5. В отличие от назначения ПОАК, где выбор дозы зависит от уровня КК, при выборе дозировки ААП приоритет указанных расчетных формул отсутствует, поскольку исследования такой направленности не проводились [23]. Снижение фильтрационной функции почек может иметь важное значение в отношении фармакокинетики используемых медикаментозных препаратов. Основные изменения фармакокинетики препарата у пациентов с ХБП включают биодоступность, объем распределения, связывания с белками, метаболизм препарата и его выведение. Эти изменения могут привести к снижению элиминации препаратов и/или их метаболитов, повышению чувствительности к препаратам, увеличению риска побочных эффектов и даже к потере эффективности. Для ААП, элиминируемых почками, наиболее опасные последствия накопления препарата включают токсический и аритмогенный эффекты с потенциальными жизнеугрожающими осложнениями [491]. При назначении ААП у пациентов с ФП и ХБП возникают значительные трудности, поскольку оценка влияния почечной недостаточности на

метаболизм конкретного препарата является сложной из-за отсутствия количественного алгоритма для прогнозирования класс-специфичных осложнений для ААП различных классов [492, 493].

• Пациентам с ФП при назначении ААП рекомендована коррекция дозы препарата, исходя из уровня СКФ с учетом потенциального удлинения времени полувыведения вещества [23, 27].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Дозы препаратов при лечении ФП и ХБП должны соответствовать инструкциям.

В таблицах П17 и П18 Приложения Г2 представлена характеристика ААП для поддержания синусового ритма и контроля частоты желудочковых сокращений при ФП и ХБП. Пациенты без четких показаний к контролю ритма по умолчанию должны придерживаться стратегии контроля частоты. При этом следует учитывать вариативность симптоматики и потенциально повышенную склонность к развитию тахикардической кардиомиопатии, фармакокинетику и диализуемость препаратов, применяемых для контроля частоты.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

• Пациентам с любой формой ФП рекомендуются индивидуальные и групповые занятия лечебной физкультурой, в т.ч. с использованием тренажеров с целью повышения их физической работоспособности, качества жизни, функции сердца (ФВ ЛЖ) [494-497, 500-506].

ЕОК нет (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Реабилитация на основе физических упражнений увеличивает физическую работоспособность, что было подтверждено в двух исследованиях по результатам спироэргометрии (показателя максимального потребления кислорода), и в четырех — по данным теста шестиминутной ходьбы. Метаанализ проанализированных рандомизированных клинических исследований показал, что в результате физических тренировок у пациентов с ФП значительно улучшились переносимость физических нагрузок, ФВ ЛЖ и показатели по шкалам “Общее состояние здоровья” и “Жизненная активность” опросника SF-36. Имеющиеся данные также свидетельствуют об улучшении качества жизни и ФВ ЛЖ, а также уменьшении тяжести симптомов ФП в краткосрочной перспективе (до 6 мес.) после кардиореабилитации на основе физических нагрузок по сравнению с отсутствием контроля физической нагрузки.

• Пациентам с ФП рекомендовано:

— три или более еженедельных сеансов аэробной активности умеренной интенсивности, такой как ходьба, бег, езда на велосипеде, продолжительностью не <60 мин в течение не <3 мес.;

— дополнительно включать в занятия растяжку, упражнения на равновесие, тренировки с отягощением [495–497, 504, 505].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. В настоящее время в обзоры включено только одно сравнительное рандомизированное клиническое исследование, показавшее одинаковую эффективность и безопасность аэробных тренировок умеренной (50%) и высокой (80%) интенсивности.

В отдельных исследованиях в качестве вида реабилитационного вмешательства использовались гимнастика цигун, йога и инспираторный мышечный тренинг.

- Пациентам с ФП кроме физических тренировок рекомендованы образовательные программы с целью улучшения осведомленности о заболевании, снижении сердечно-сосудистой госпитализации и сердечно-сосудистой смерти [467, 507, 508].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Комментарии. В настоящее время существуют единичные рандомизированные клинические исследования, свидетельствующие о дополнительном преимуществе добавления психосоциальной поддержки, образовательных программ и навыков самоконтроля пациентов.

- Пациентам, перенесшим успешную катетерную абляцию, рекомендовано ограничение физической активности в течение 2 мес. [23, 28].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Пациента с впервые выявленной ФП или подозрением на нее целесообразно направить на консультацию к врачу-кардиологу или специалисту по лечению ФП для дальнейшего обследования, оценки рисков и выбора тактики лечения. В минимальный объем первичного обследования рекомендовано включить ЭКГ, ЭхоКГ, клинический и биохимический анализы крови, суточное (при необходимости — многосуточное) мониторирование ЭКГ, определение уровня тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы (Т4 свободный).

В зависимости от состояния пациента и достижения целей лечения дальнейшее динамическое наблюдение может осуществляться специалистом по лечению ФП, врачом-кардиологом или врачом-терапевтом. В последнем случае задачей терапевта является контроль эффективности лечения, АКТ, поддержание приверженности пациента к долгосрочной терапии и своевременное направление к врачу-специалисту при выявлении показаний. Выраженность симптомов рекомендуется оценивать с использованием модифицированной шкалы EHRA.

В плановое обследование пациентов с ФП в рамках диспансерных осмотров рекомендуется включать ЭКГ в 12 отведениях не реже 1 раза в год (для исключения проаритмогенного действия препаратов, выявления

новых нарушений ритма и проводимости, ишемических изменений и признаков структурной патологии сердца), клинический анализ крови не реже 1 раза в год для исключения скрытых кровотечений, биохимический анализ крови с оценкой СКФ и электролитов не реже 1 раза в год для правильного дозирования лекарственных препаратов. Пациентам, находящимся на терапии АВК, рекомендуется определять уровень МНО не <12 раз в год. По показаниям может быть проведено суточное или многосуточное мониторирование ЭКГ (с целью оценки эффективности терапии, выявления связи симптомов с эпизодами аритмии или диагностики других значимых нарушений ритма и проводимости), ЭхоКГ и другие обследования.

При ухудшении состояния или прогрессировании основного заболевания сердечно-сосудистой системы на фоне проводимого лечения пациентам с ФП рекомендована внеочередная консультация врача-кардиолога для решения вопроса об объеме обследования, коррекции терапии и целесообразности госпитализации в профильный стационар.

Катетерная абляция ФП и/или ТП не меняет протокола диспансерного наблюдения у данной группы пациентов.

- С целью повышения эффективности лечения большинству пациентов с ФП рекомендуется пожизненное диспансерное наблюдение с периодичностью визитов к врачу как минимум 2 раза в год [509, 510].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

- В рамках диспансерных осмотров пациентов с ФП рекомендуется регулярно оценивать наличие и динамику фоновых заболеваний и ФР с целью снижения риска осложнений [509, 510].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Достижение контроля коморбидных заболеваний и коррекция модифицируемых ФР улучшает прогноз у пациентов с ФП и является одной из основных целей лечения. К контрольным показателям здоровья относятся снижение веса, отказ от алкоголя, стойкое поддержание целевых значений АД, стойкая компенсация ХСН, достижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с сопутствующей ИБС, контроль гликемии у пациентов с СД и т.д. [245, 246, 404, 441].

- Всем пациентам, получающим терапию ОАК (варфарином** или ПОАК), рекомендовано регулярное наблюдение врачом-кардиологом для оценки переносимости терапии, развития осложнений, контроля ряда лабораторных показателей [28].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Всем пациентам, получающим терапию АВК, рекомендован контроль МНО не реже 12 раз в год (при достижении терапевтического уровня от 2,0 до 3,0) с пребыванием в терапевтическом окне >65% наблюдений [71, 72, 511–514].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Целевые значения МНО для пациентов, получающих монотерапию АВК, составляют 2,0–3,0.

Целевые значения МНО для пациентов с искусственными клапанами сердца определяются типом установленного протеза, его позицией, ФР инсульта и в большинстве случаев составляют 2,5–3,5.

Целевые значения МНО для пациентов, получающих сочетание АВК и ингибиторов агрегации тромбоцитов, составляют 2,0–2,5.

Показатель времени пребывания значений МНО, отражающий долю (%) измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, должен составлять не <70%. С целью прогнозирования возможности удержания МНО в терапевтическом диапазоне предложен индекс $SAMeT_2R_2$ (таблица П11 Приложения Г2).

- Всем пациентам, получающим терапию ОАК, рекомендован регулярный контроль общего анализа крови (не реже 1 раза в 6 мес.) для выявления асимптомной анемии, являющейся проявлением скрытого кровотечения или не диагностированного ранее новообразования — потенциального источника кровотечения [27, 33, 39–43, 75].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- При каждом врачебном осмотре рекомендуется оценивать соблюдение режима и адекватность АКТ у всех пациентов с ФП с целью снижения риска ТЭО, в т.ч. инсульта [73, 515].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Пациентам на терапии ПОАК рутинное определение МНО не рекомендовано; в динамике оцениваются факторы, влияющие на выбор препарата и дозы (КК, возраст, вес, прием лекарственных препаратов).

Пациентам без ФР тромбоэмболии по шкале CHA_2DS_2-VASc (0 баллов у мужчин, 1 балл у женщин), не получающих антикоагулянты, рекомендуется динамическая оценка баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc , при выявлении дополнительных ФР — начало постоянной АКТ [51, 52, 63, 64].

- Рекомендуется определять уровень креатинина крови и КК у всех пациентов с ФП не реже 1 раза в год [40–42, 44, 516, 517].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. КК для определения дозы ПОАК предпочтительно рассчитывать по формуле Кокрофта-Голта в связи с использованием этой методики в крупных исследованиях, оценивавших эффективность и безопасность ПОАК. Опираясь на значение КК, необходимо выбирать оптимальный ПОАК или корректировать его дозу. В таблице П12 Приложения Г2 представлен алгоритм обязательного лабораторного обследования пациента, получающего ПОАК.

- С целью повышения приверженности к лечению рекомендовано индивидуальное консультирование пациентов с ФП о его заболевании, методах и целях лечения [518, 519].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Адекватное восприятие своего заболевания пациентом и понимание необходимости ряда лечебных мероприятий могут улучшить течение заболевания и результаты терапии. Рекомендуется обучение всех пациентов с ФП алгоритмам действий при ухудшении состояния, в т.ч. информирование пациентов доступным для них языком о первых симптомах инсульта и важности незамедлительного вызова врача при подозрении на ИИ или ТИА.

- Для исключения проаритмогенного действия препаратов у пациентов с ФП, находящихся на ААТ или пульс-урежающей терапии, рекомендуется снятие и расшифровка ЭКГ в 12 отведениях не реже 1 раза в год (PQ, QRS, QTc) [200, 201, 260, 283, 287–292, 520, 521].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1. Показания для плановой госпитализации

- Выполнение кардиоверсии при наличии показаний (подход к оценке риска ТЭО и назначению АКТ изложен в Разделе 3.1.1). При риске ТЭО по шкале CHA_2DS_2-VASc от 2 и выше перед госпитализацией пациент должен принимать антикоагулянты не <3 нед. Исключением может являться запланированное выполнение в стационаре ЧПЭхоКГ или КТ УЛП для исключения тромбоза ЛП перед кардиоверсией. При риске ТЭО по шкале CHA_2DS_2-VASc (0 баллов у мужчин, 1 балл у женщин) прием АКТ перед госпитализацией не обязателен.

- Подбор пульс-урежающей терапии. Наличие тахисистолии должно быть зарегистрировано на ЭКГ или в покое при холтеровском мониторировании ЭКГ.

- Коррекция ААТ.
- Нарастание СН при ФП.
- Постановка ЭКС.
- Выполнение интервенционных и хирургических процедур.

6.2. Показания для экстренной госпитализации

- ФП с нарушением гемодинамики (пресинкопальные или синкопальные состояния, гипотония, признаки ишемии миокарда) вне зависимости от давности пароксизма и формы ФП и/или ФП с частым желудочковым ответом (>180 в мин).

- Пароксизм ФП сроком до 48 ч при неэффективной попытке медикаментозной кардиоверсии или противопоказаниях к медикаментозной кардиоверсии.

В случаях, когда восстановление ритма не показано (например, при выявленных ранее малосимптомных пароксизмах ФП, не влияющих на гемодинамику, и подобранной АКТ) госпитализация может не потребоваться.

- При наличии показаний (нестабильной гемодинамике, а также при наличии тахисистолии желу-

дочков и предшествующем приеме антикоагулянтов согласно рекомендациям или приступе ФП длительностью до 48 ч) восстановление ритма или ритм-урежающая терапия может проводиться бригадой скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе.

6.3. Показания для выписки пациента из стационара

- Выбрана и обсуждена с пациентом стратегия лечения ФП (контроль ритма или частоты желудочковых сокращений).
- Выполнена оценка риска ТЭО, при необходимости назначена АКТ (Раздел 3.1.1), пациенту разъяснена важность ее приема. Недопустима замена АКТ на антиагрегантную.
- При проведении кардиоверсии АКТ должна быть назначена как минимум на 4 нед. при отсутствии противопоказаний.
- Перед назначением антикоагулянтной терапии проведено обследование, включающее общий (клинический) анализ крови развернутый, креатинин с определением СКФ и КК по формуле Кокрофта-Голта, глюкоза, калий, натрий, билирубин, определен гормональный статус щитовидной железы (тиреотропный гормон и свободный тироксин (Т4) сыворотки крови (проведение данных лабораторных исследований возможно как на госпитальном, так и на поликлиническом этапах)).
- При использовании в качестве антикоагулянтов АВК назначен контроль МНО с указанием режимов последующего измерения в условиях поликлиники.
- В случае выбора стратегии контроля ЧСС назначена адекватная ритм-урежающая терапия.
- После выполнения процедур аблации/хирургических вмешательств при наличии соответствующих показаний (Раздел 3.2.1) АКТ должна быть назначена как минимум на 8 нед., а затем на неопределенно долгий срок при наличии ФР ИИ. Пациенту должна быть разъяснена опасность самостоятельной отмены антикоагулянтов.
- Проведен диагностический поиск возможной причины ФП (проба с физической нагрузкой или сопоставимый тест для исключения ИБС, клапанных пороков сердца и заболеваний щитовидной железы, а также проходящих обратимых причин — электролитных нарушений и прочего: указанные методики могут быть выполнены как на госпитальном, так и на поликлиническом этапах).

• Лекарственные препараты назначены в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения и фармакотерапевтической группой, а также с учетом способа введения и применения лекарственного препарата.

6.4. Иные организационные технологии

При динамическом наблюдении пациентов с ФП с целью оптимизации медикаментозной и АКТ целесообразно:

- Выполнение стратификации риска ТЭО и рисков кровотечения при каждом обращении больного за медицинской помощью.
- Регулярное выполнение ЭКГ с оценкой возможных признаков передозировки ААП и пульс-урежающей терапии (оценка интервала PQ и QT/QTc).
- Определение уровня креатинина и СКФ по формуле Кокрофта-Голта у пациентов, находящихся на постоянной АКТ (таблица П12 Приложения Г2).
- Регулярный мониторинг уровня МНО с достижением терапевтического диапазона антикоагуляции при выборе АВК в качестве АКТ.
- Проведение обучающих семинаров для пациентов с ФП для повышения приверженности к медикаментозной терапии.
- Возможное использование ЭКГ-телеметрии у пациентов с бессимптомной и малосимптомной ФП.
- Использование систем удаленного мониторинга у пациентов с имплантированными ЭКС.
- Использование технологий, повышающих приверженность к ААТ и АКТ (системы напоминаний своевременного приема препаратов).

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Улучшение качества жизни пациентов и профилактика ТЭО являются основными целями ведения пациентов с ФП/ТП. Помимо оптимальной ААТ и АКТ важными факторами, влияющими на долгосрочный прогноз пациентов с ФП, также являются:

- коррекция всех модифицируемых ФР (курение, употребление алкоголя, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, электролитные нарушения);
- лечение сопутствующих заболеваний (ИБС, ХСН, СД, АГ, ХБП; патологии щитовидной железы, ожирения, слип-апноэ).

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

	Критерии качества	ЕОК Класс и уровень	УУР	УДД	Да/нет
1.	Выполнен осмотр врачом-кардиологом, выставлен диагноз с указанием формы ФП/ТП (впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная), варианта ФП — в зависимости от ЧСС и тяжести клинических проявлений согласно модифицированной классификации EHRA.	IB	A	2	Да/Нет
2.	Проведены электрокардиографические методы исследования (ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ).	IB	A	3	Да/Нет
3.	Выполнено трансторакальное эхокардиографическое исследование.	IC	B	3	Да/Нет
4.	Выполнена оценка риска ТЭО согласно шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc у пациентов с клапанной ФП/ТП.	IA	A	1	Да/Нет
5.	Выполнен общий (клинический) анализ крови.	–	A	2	Да/Нет
6.	Выполнено биохимическое исследование с определением уровня калия и натрия, АСТ, АЛТ, билирубина и креатинина с расчетом КК по формуле Кокрофта-Голта.	IA	A	2	Да/Нет
7.	У пациентов с клапанной ФП и высоким риском ТЭО по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (≥3 баллов у женщин и ≥2 баллов у мужчин) назначена АКТ: ПОАК с обоснованием выбранной дозы или АВК с указанием необходимости подбора дозы под контролем МНО.	IA	A	1	Да/Нет
8.	Пациентам с клапанной ФП (митральным стенозом средней или тяжелой степени или при наличии механических протезов клапанов сердца) назначена АКТ АВК и даны рекомендации по контролю МНО в заданном диапазоне.	IIIB	A	2	Да/Нет
9.	Выбрана и обсуждена с пациентом стратегия лечения ФП/ТП (контроль ритма или частоты).	–	A	2	Да/Нет
10.	В случае выбора стратегии контроля ритма сделан выбор между медикаментозными и интервенционными методами лечения.	IB	A	2	Да/Нет
11.	При выборе стратегии медикаментозного контроля ритма назначена ААТ в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения и фармакотерапевтической группой, а также с учетом способа введения и безопасности лекарственного средства.	IB	A	2	Да/Нет
12.	В случае выбора стратегии контроля ЧСС назначена ритм-урежающая терапия в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения и фармакотерапевтической группой, а также с учетом способа введения и безопасности лекарственного средства.	IB	A	2	Да/Нет
13.	При интервенционном лечении ФП интраоперационно достигнута электрическая изоляция устьев ЛВ.	IB	A	2	Да/Нет
14.	При интервенционном лечении ТП интраоперационно достигнут двунаправленный блок проведения импульса в области перешейка сердца.	IB	A	1	Да/Нет

Сокращения: ААТ — антиаритмическая терапия, АВК — антагонисты витамина К, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АКТ — антикоагулянтная терапия, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЕОК — Европейское общество кардиологов, КК — клиренс креатинина, ЛВ — легочные вены, МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, ТП — трепетание предсердий, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

Литература/References

- Howick JH. The Philosophy of Evidence-based Medicine. Wiley. p. 15. ISBN: 978-1-4443-4266-6.
- Federal law No. 323-FZ of 21.11.2011 (as amended on 03.04.2017) "On the basics of public health protection in the Russian Federation". (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
- Epidemiological dictionary. Ed. John M. Last for the International Epidemiological Association. 4th ed. Moscow, 2009. 316 p. (In Russ.) Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. 4-е изд. Москва, 2009. 316 с.
- Federal Agency for technical regulation and Metrology. National standard of the Russian Federation. GOST R 52379-2005. Good clinical practice. Moscow, 2005. (In Russ.) Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.
- Federal law No. 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 03.07.2016) "On circulation of medicinal products". (In Russ.) Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств".
- Small medical encyclopedia [Electronic resource]. Moscow: Medical Encyclopedia. 1991-96 (In Russ.) Малая медицинская энциклопедия [Электронный ресурс]. М.: Медицинская энциклопедия. 1991-96 гг. Режим доступа: http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/28878/Синдром.
- Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for evaluating the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. Medical technology. Evaluation and selection. 2012;4:10-24. (In Russ.) Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки досто-
- верности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;4:10-24.
- Sanchez PL, Fernandez-Aviles F. Structural heart disease: a new chapter in cardiovascular disease. ESC Monographic issue: Structural Heart Disease. Eur Heart J. 2010;12:e1. doi:10.1093/eurheartj/suq018.
- Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2005;26:2422-34. doi:10.1093/eurheartj/ehi505.
- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace. 2009;11:423-34.
- Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626 603 Individuals in 51 Studies. JACC: clinical electrophysiology. 2015;3:139-52.
- Golukhova EZ, Gromova OI, Bulavaeva NI, et al. Epicardial fat and atrial fibrillation: the role of profibrogenic mediators. Kardiologiya. 2018;58:58-64. (In Russ.) Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И. и др. Эпикардиальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов. Кардиология. 2018;58:58-64.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart. 2001;86:516-21.
- 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;285:2370-5.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation. 2006;114:119-25.

16. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-53.
17. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104:1534-9.
18. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119:448.e1-19.
19. Dorian P, Jung W, Newman D, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigation altherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1303-9.
20. Sears SF, Serber ER, Alvarez LG, et al. Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:801-7.
21. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badia X. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1402-9.
22. Steg PG, Alam S, Chiang CE, et al. Realise AF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the Realise AF cross-sectional international registry. *Heart*. 2012;98:195-201.
23. Kirchhof P, Benussi S, Diapak Kotecha, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal*. 2016;50:e1-e88.
24. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16:965-72.
25. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2803-17.
26. Lowres N, Neubeck L, Redfern, et al. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2013;110:213-22.
27. Manual of Cardiology in four volumes. Edited by Academician E. I. Chazov. M.: "Practice", 2014. (In Russ.) Руководство по кардиологии в четырех томах. Под редакцией академика Е. И. Чазова. М.: "Практика", 2014. ISBN: 978-5-89816-131-6.
28. Revishvili ASH, Shlyakhto EV, Popov SV, et al. Russian clinical guidelines for conducting electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. Moscow: VNOA, 2017. 701 p. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В. и др. Российские клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Москва: ВНОА, 2017. 701 с.
29. Sulimov AV, Golitsin VP, Panchenko EP, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of the RKO, VNOA, ASSH. Moscow, 2013. 112 p. (In Russ.) Сулимов В.А., Голицын В.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. Москва, 2013. 112 с.
30. Bokeria LA, Bokeria OL, Golukhova EZ, et al. Clinical recommendations: "Atrial fibrillation". A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2017. 65 p. (In Russ.) Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Голухова Е.З. и др. Клинические рекомендации: "Фибрилляция предсердий". ФГБУ ННПССХ им. А. Н. Бакулева" МЗ РФ. Москва, 2017. 65 с.
31. Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357-64.
32. Donal E, Lip GY, Gaderisi M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:355-83.
33. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke*. 2012;43:2689-94.
34. Guerra F, Brambatti M, Matassini MV, Capucci A. Implanted Devices and Atrial Fibrillation. Current Issues and Recent Advances in Pacemaker Therapy. 2012. c. 105. doi:10.5772/48755.
35. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478-86.
36. Engdahl J, Andersson L, Mirkaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013;127:930-7.
37. Sennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131:2176-84.
38. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151:713-9.
39. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback Jetal ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387:2302-11.
40. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
41. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
42. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
43. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT Bleeding Score: A Simple Bedside Score to Assess Bleeding Risk in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv476.
44. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*. 2013;29:S71-78.
45. Urquhart J, Eisen G, Faigel DO, et al. A closer look at same-day bidirectional endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:271-7.
46. Rockey DC, Koch J, Cello JP, et al. Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic lesions in patients with positive fecal occult-blood tests. *N Engl J Med*. 1998;339:153-9.
47. Choi JS, Choi JY, Cho HG, et al. Is esophagogastroduodenoscopy necessary in patients with positive fecal occult blood tests and negative colonoscopy? *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:657-62. doi:10.3109/00365521.2013.792390.
48. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin — associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2014;111:14-8.
49. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, et al. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2015;132:517-25.
50. Yung D, Kapral MK, Asllani E, et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol*. 2012;28:33-9.
51. Lip GY, Nieuwlaet 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.
52. Olesen JB, Lip GY, Hansen M. Letal Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
53. Zhu W, Xiong Q, Hong K. Meta-analysis of CHADS₂ versus CHA₂DS₂-VASC for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. *Tex. Heart Inst. J*. 2015;42:6-15.
54. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, et al. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*. 2011;9:39-48. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04085.x.
55. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-10.
56. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
57. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1460-7.
58. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS₂ or CHA₂DS₂-VASC scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2199-204,390-2.
59. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
60. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
61. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-6.
62. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients with Atrial Fibrillation and CHA₂DS₂-VASC Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47:1364-7.
63. Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA₂DS₂-VASC score of 1. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:225-32.
64. Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASC score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost*. 2015;114:826-34.
65. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASC score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:635-42.
66. Quinn GR, Severdija ON, Chang Y, Singer DE. Wide Variation in Reported Rates of Stroke Across Cohorts of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;135:208-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024057.
67. Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost*. 2015;113:1370-7.
68. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029-37.
69. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84-91.

70. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis — Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013;110:1087-107.
71. Vestergaard AS, Skjøth F, Larsen TB, Ehlers LH. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0188482. doi:10.1371/journal.pone.0188482.
72. Liu S, Li X, Shi Q, et al. Outcomes associated with warfarin time in therapeutic range among US veterans with nonvalvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:415-21. doi:10.1080/03007995.2017.1384370.
73. Björck F, Renlund H, Lip GY, et al. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2016;1:172-80. doi:10.1001/jamacardio.2016.0199.
74. Kropacheva ES, Borovkov NN, Vavilova TV, etc. Rapid rates of warfarin saturation are a predictor of the development of excessive hypocoagulation. Modernization of the algorithm for selecting the dose of warfarin. *Atherothrombosis.* 2015;1:74-86. (In Russ.) Крочаева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В. и др. Быстрые темпы насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипоккоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз.* 2015;1:74-86.
75. Panchenko EP. Antithrombotic therapy in cardiology. Moscow: Remedium, 2019. 255 с. (In Russ.) Панченко Е.П. Анти тромботическая терапия в кардиологии. Москва: Ремедиум, 2019. 255 с.
76. van Doorn S, Debray TPA, Kaasenbrood F, et al. Predictive performance of the CHA₂DS₂-VASc rule in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(6):1065-77. doi: 10.1111/jth.13690.
77. Li YG, Miyazawa K, Wolff A, et al. One-year risks of stroke and mortality in patients with atrial fibrillation from different clinical settings: The Gulf SAFE registry and Darlington AF registry. *Int J Cardiol.* 2019;274:158-62. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.091.
78. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-62.
79. Kim IS, Kim HJ, Kim TH, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiol.* 2018;72:105-12. doi:10.1016/j.jjcc.2018.01.015.
80. Kim IS, Kim HJ, Kim TH, et al. Appropriate doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in high-risk subgroups with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiol.* 2018;72:284-91. doi:10.1016/j.jjcc.2018.03.009.
81. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke.* 2017;12:589-96. doi:10.1177/1747493017700663.
82. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin. *Clin Cardiol.* 2013;36:61-7. doi:10.1002/clc.22081.
83. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010;376:975-83.
84. Carmo J, Ferreira J, Costa F, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin at different levels of INR control in atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2017;244:196-201. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.004.
85. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013;127:634-40.
86. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2012;126:1185-93.
87. Sindet-Pedersen C, Lamberts M, Staerk L, et al. Combining Oral Anticoagulants With Platelet Inhibitors in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1790-800. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.054.
88. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2014;129:1577-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004834.
89. Olesen JB, Lip G, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a "real world" nationwide cohort study. *Thrombosis and Haemostasis.* 2011;106(04):739-49. doi:10.1160/th11-05-0364.
90. Friberg L, Rosenqvist M, Lip G, et al. Net Clinical Benefit of Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Circulation.* 2012;125(19):2298-307. doi:10.1161/circulationaha.111.055079.
91. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace.* 2014;16:631-8.
92. Szekely P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease. *Br Med J.* 1964;1:1209-12.
93. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206-14.
94. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, et al. NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1557-66.
95. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med.* 1960;52:741-9.
96. Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E, Rosendaal FR. Warfarin and aspirin after heart-valve replacement. *N Engl J Med.* 1994;330:507-8.
97. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, et al. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1998;128:885-9.
98. Atar S, Wishniak A, Shturman A, et al. Fatal Association of Mechanical Valve Thrombosis With Dabigatran. *Chest.* 2013;144(1):327-8. doi:10.1378/chest.12-2486.
99. Pan KL, Singer DE, Oviagele B, et al. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005835.
100. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1363-71.
101. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *Int J Cardiol.* 2016;209:181-3.
102. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35:3346-55.
103. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011;123:131-6.
104. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, et al. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA.* 2014;312:647-9.
105. Hansen ML, Jepsen RMHG, Olesen JB, et al. Thromboembolic risk in 16,274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace.* 2015;17:18-23.
106. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J.* 2018;39:2959-71.
107. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation.* 2004;109:1973-80.
108. Henrik V, Peter BN, Søren PH, et al. Atrial Flutter and Thromboembolic Risk: A Systematic Review. *Heart.* 2015;101(18):1446-55. doi:10.1136/heartjnl-2015-307550.
109. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;344:1411-20.
110. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2007;38:423-30.
111. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke.* 2008;39:2249-56. doi:10.1161/STROKEAHA.107.510321.
112. Tan S, Wang D, Liu M, et al. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis. *J Neurol.* 2014;261:905-12. doi:10.1007/s00415-014-7297-8.
113. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, et al. Rivaroxaban vs Warfarin Sodium in the Ultra-Early Period After Atrial Fibrillation-Related Mild Ischemic Stroke. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74:1206-15. doi:10.1001/jamaneurol.2017.2161.
114. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, et al. Early start of DOAC after ischemic stroke: Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology.* 2016;87:1856-62.
115. Macha K, Volbers B, Bobinger T, et al. Early Initiation of Anticoagulation with Direct Oral Anticoagulants in Patients after Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25:2317-21. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.031.
116. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997;349(9066):1641-9.
117. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet.* 1997;349(9065):1569-81.
118. Diener HC, Stanford S, Abdul-Rahim A, et al. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage. *Expert Rev Neurother.* 2014;14:1019-28.
119. Xian Y, Liang L, Smith EE, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA.* 2012;307:2600-8.
120. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. American Heart Association Stroke Council. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49:e46-e99.

121. Giannandrea D, Caponi C, Mengoni A, et al. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:619-23. doi:10.1136/jnnp-2018-318658.
122. Diener HC, Eikelboom J. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:225-31.
123. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:3298-304.
124. Mant J, Hobbs FD, Fletcher Ketal. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503.
125. Woo D, Haverbusch M, Sekar P, et al. Effect of Untreated Hypertension on Hemorrhagic Stroke. *Stroke*. 2004;35:1703-8.
126. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J*. 2006;152:967-73.
127. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke*. 1999;30(6):1223-9.
128. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1998;158:1513-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.15386;
129. Majed A, Kim YK, Roberts RS, et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2010;41:2860-6. doi:10.1161/STROKEAHA.110.593087.
130. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage. *Stroke*. 48(6):1594-600. doi:10.1161/strokeaha.116.016327.
131. Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Edoxaban for dabigatran reversal — Full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41.
132. Feldman DN, Wang TY, Chen AY, et al. In-Hospital Bleeding Outcomes of Myocardial Infarction in the Era of Warfarin and Direct Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation in the United States: A Report From the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011606. doi:10.1161/JAHA.118.011606.
133. Pollack CV. Coagulation assessment with the new generation of oral anticoagulants. *Emerg Med J*. 2016;33:423-30. doi:10.1136/emered-2015-204891.
134. Hernandez I, Zhang Y, Brooks MM, et al. Anticoagulation use and clinical outcomes after major bleeding on dabigatran or warfarin in atrial fibrillation. *Stroke*. 2017;48:159-66.
135. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;313:824-36.
136. Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*. 2012;172:1484-91. doi:10.1001/archinternmed.2012.4261.
137. Staerk L, Lip GY, Olesen JB, et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2015;351:h5876. doi:10.1136/bmj.h5876.
138. Felmeden DC, Lip GY. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review. *J Hum Hypertens*. 2005;19:185-96.
139. Graham DJ, Reichman ME, Werneck M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157-64.
140. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2141-7.
141. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72.
142. Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1585.
143. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1857.
144. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2015;132:194-204.
145. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2271-81. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.024.
146. Miller CS, Dorreen A, Martel M, et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1674-83.
147. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy — who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102:268-78.
148. Tse G, Gong M, Li G, et al. Genotype-guided warfarin dosing vs. conventional dosing strategies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:1868-82. doi:10.1111/bcp.13621.
149. Yang T, Zhou Y, Chen C, et al. Genotype-guided dosing versus conventional dosing of warfarin: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44:197-208. doi:10.1111/jcpt.12782.
150. Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1330-8. doi:10.1001/jamainternmed.2014.2368.
151. Ehrlich AD. Acute coronary syndrome without ST segment elevation in the practice of Russian hospitals: comparative data of the RECORD-2 and RECORD registers. *Kardiologiya*. 2012;10:9-16. (In Russ.) Эрлих А.Д. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST в практике российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД. *Кардиология*. 2012;10:9-16.
152. Baturina OA. Prevalence of atrial fibrillation in acute coronary syndrome and features of the administration of oral antithrombotic drugs. *Kardiologiya*. 2019;1:40-8. (In Russ.) Батурина О.А. Распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме и особенности назначения пероральных антитромботических препаратов. *Кардиология*. 2019;1:40-8.
153. Sarafoff N, Martischinig A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2060-6.
154. Lip GYH, Collet JP, Haude M, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019;21:192193.
155. Koskinas KC, Räber L, Zanchin T, et al. Duration of Triple Antithrombotic Therapy and Outcomes Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1473-83. doi:10.1016/j.jcin.2016.04.027.
156. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1619-29. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.050.
157. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, et al. The Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation*. 2020;141(20):1618-27. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534.
158. Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol*. 2008;102(12):1618-23. doi:10.1016/j.amjcard.2008.08.021.
159. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509-24.
160. Braun OO, Bico B, Chaudhry U, et al. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome. *Thromb Res*. 2015;135:26-30.
161. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J*. 2015;169:472-478.e5.
162. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24.
163. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-15.
164. Lopes RD, Vora AN, Liaw D, et al. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J*. 2018;200:17-23. doi:10.1016/j.ahj.2018.03.001.
165. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1103.
166. Andreou I, Briassoulis A, Pappas C, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel as Part of Dual or Triple Antithrombotic Therapy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32:287-94. doi:10.1007/s10557-018-6795-9.

167. Jackson LR II, Ju C, Zettler M, et al. Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Receiving an Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy: A Comparison of Clopidogrel Versus Prasugrel From the TRANSLATE-ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1880-9.
168. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;373:823-33.
169. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med.* 2013;368:2084-93.
170. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation.* 2014;129:2638-44.
171. Bajkin BV, Popovic SL, Selakovic SD. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:990-5.
172. Mikhailov EN, Lebedev DS, Gureev SV, et al. Safety of simultaneous use of indirect and direct anticoagulants in cataract ablation of atrial fibrillation: a study on a large group of patients. *Bulletin of Arrhythmology.* 2008;53:21-6. (In Russ.) Михайлов Е.Н., Лебедев Д.С., Гуреев С.В. и др. Безопасность одновременного применения непрямым и прямым антикоагулянтов при катаральной абляции фибрилляции предсердий: исследование на большой группе пациентов. *Вестник аритмологии.* 2008;53:21-6.
173. Siega ID, Yudin J, Kaatz S, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation.* 2012;126:1630-9.
174. Clark NP, Witt DM, Davies LE, et al. Bleeding, recurrent venous thromboembolism, and mortality risks during warfarin interruption for invasive procedures. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1163-8.
175. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105:226-38. doi:10.1016/j.acvd.2011.11.005.
176. Chen SJ, Yin YH, Dong Y, et al. Efficacy of rate and rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: meta-analysis. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2012;40:68-72.
177. Noseworthy PA, Gersh BJ, Kent DM, et al. Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability (ESC). *European Heart Journal.* 2019;40:1257-64.
178. Camm AJ. Left atrial ablation for management of atrial fibrillation: CABANA vs. real-world data. Apples and oranges? *Eur Heart J.* 2019;40:1265-7.
179. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12:1360-420.
180. Nikolaïdou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J.* 2009;85:303-12.
181. Kim H, Kim TH, Cha MJ, et al. A Prospective Survey of Atrial Fibrillation Management for Real-world Guideline Adherence: Comparison study of Drugs for symptom control and complication prevention of Atrial Fibrillation (CODE-AF) Registry. *Korean Circ J.* 2017;47:877-87. doi:10.4070/kcj.2017.0146.
182. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e1-76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022.
183. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;160:760-73.
184. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, et al. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *PACE.* 2013;36:122-33.
185. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362:1363-73.
186. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:304-10.
187. Groenveld HF, Tijssen JG, Crijns HJ, et al. RACE II Investigators. Rate control efficacy in permanent atrial fibrillation: successful and failed strict rate control against a background of lenient rate control: data from RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:741-8. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.038.
188. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ.* 2015;351:h4451.
189. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al. ORBIT-AF Investigators. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2691-8.
190. Yu HT, Yang PS, Lee H, et al. Outcomes of Rate-Control Treatment in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure — A Nationwide Cohort Study. *Circ J.* 2018;82:652-8. doi:10.1253/circj.CJ-17-0669.
191. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J.* 2013;34:1489-97.
192. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido A, et al. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract.* 2011;65:1250-8.
193. Zehender M, Hohnloser S, Muller B, et al. Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: Results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1054-9.
194. Tse HF, Lam YM, Lau CP, et al. Comparison of digoxin versus low-dose amiodarone for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001;28:446-50.
195. Gulamhusein S, Ko P, Carruthers SG, Klein GJ. Acceleration of the ventricular response during atrial fibrillation in the Wolff — Parkinson — White syndrome after verapamil. *Circulation.* 1982;65:348-54.
196. Crijns HJ, Weijls B, Fairley AM, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol.* 2014;172:588-94.
197. Coll-Vinent B, Sala X, Fernandez C, et al. Sedation for cardioversion in the emergency department: analysis of effectiveness in four protocols. *Ann Emerg Med.* 2003;42:767-72.
198. Del Arco C, Martin A, Laguna P, et al. Analysis of current management of atrial fibrillation in the acute setting: GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med.* 2005;46:424-30.
199. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Heilbron B, Innes G. Emergency department management and 1-year outcomes of patients with atrial flutter. *Ann Emerg Med.* 2011;57:564-71.e2.
200. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet.* 2012;380:238-46.
201. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352:1861-72.
202. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anteriorlateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomized trial. *Lancet.* 2002;360:1275-9.
203. Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J.* 2005;26:1292-7.
204. Goldner BG, Baker J, Accordino A, et al. Electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter with conscious sedation in the age of cost containment. *Am Heart J.* 1998;136:961-4.
205. Kleemann T, Becker T, Strauss M, et al. Prevalence of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with short-term atrial fibrillation <48 hours undergoing cardioversion: value of transesophageal echocardiography to guide cardioversion. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1403-8. doi:10.1016/j.echo.2009.09.015.
206. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation: results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:241-7.
207. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med.* 2004;351:2384-91.
208. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:542-7.
209. Saborido CM, Hockenhull J, Bagust A, et al. Systematic review and cost-effectiveness evaluation of "pill-in-the-pocket" strategy for paroxysmal atrial fibrillation compared to episodic in-hospital treatment or continuous antiarrhythmic drug therapy. *Health Technol Assess.* 2010;14:iii-iv,1-75.
210. Bennett DH. Cardiac arrhythmias. Practical notes on interpretation and treatment. M.: Medpress-inform. 2016. pp. 32-49. (In Russ.) Беннетт Д.Х. Аритмии сердца. Практические заметки по интерпретации и лечению. М.: Медпресс-информ. 2016. сс. 32-49.
211. Kushakovskiy MS. Cardiac arrhythmias. St. Petersburg: Folio, 2007. pp. 531-76. (In Russ.) Кушаковский М.С. Аритмии сердца. С.-Петербург: Фолиант, 2007. сс. 531-76.
212. Nadezhda AV, Blagova OV. How to treat arrhythmias. Diagnostics and therapy of rhythm and conduction disorders in clinical practice. M.: MEDpress-inform, 2007. pp. 21-107. (In Russ.) Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. Диагностика и терапия нарушений ритма и проводимости в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2007. сс. 21-107.
213. Josephson ME. Clinical cardiac electrophysiology. Techniques and interpretation. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. pp: 285-339; 339-446.
214. Manios EG, Mavrikis HE, Kanoupakis EM, et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17:31-3.
215. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *JACC.* 1996;28:700-70.
216. Roth A, Elkayam I, Shapira I, et al. Effectiveness of prehospital synchronous direct-current cardioversion for supraventricular tachyarrhythmias causing unstable hemodynamic states. *Am J Cardiol.* 2003;91:489-91.
217. Olasveengen TM, de Caen AR, Mancini ME, et al. ILCOR Collaborators. 2017 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations summary. *Circulation.* 2017;136:e424-e440.

218. Zhang N, Guo JH, Zhang H, et al. Comparison of intravenous ibutilide vs. propafenone for rapid termination of recent onset atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2005;59:1395-400.
219. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, et al. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol.* 2000;86:950-3.
220. Halpern SW, Ellrodt G, Singh BN, et al. Efficacy of intravenous procainamide infusion in converting atrial fibrillation to sinus rhythm. Relation to left atrium size. *Brit Heart J.* 1980;44:589-95.
221. Fenster PE, Comess KA, Marsh A, et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion. *Am Heart J.* 1983;106:501-4.
222. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm using acute intravenous procainamide infusion. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998;12:75-81.
223. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME, et al. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2007;99:1721-5.
224. Stiell IG, Clement CM, Symington C, et al. Emergency department use of intravenous procainamide for patients with acute atrial fibrillation or flutter. *Acad Emerg Med.* 2007;14:1158-64.
225. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC.* 2003;41:255-62.
226. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest.* 2000;117:1538-45.
227. Bianconi L, Castro A, Dinelli M, et al. Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2000;21:1265-73.
228. Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, et al. A new class III antiarrhythmic drug niferidil as an effective means of restoring sinus rhythm in a persistent form of atrial fibrillation. *Bulletin of Arrhythmology.* 2012;70:32-43. (In Russ.) Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П. и др. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник аритмологии.* 2012;70:32-43.
229. Mironov NY, Vlodzhanovskiy VV, Yuricheva YA, et al. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part 2: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14:826-30. (In Russ.) Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А. и соавт. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018;14(6):826-30. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830.
230. Mironov NY, Vlodzhanovskiy VV, Yuricheva YA, et al. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part 1: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14:664-9. (In Russ.) Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А. и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(5):664-9. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669.
231. Olesin AI, Smolin ZYu, Konovalova OA, et al. Evaluation of the effectiveness of transesophageal electrocardiostimulation for the relief of newly detected atrial flutter type 1 in patients with coronary heart disease. *Therapeutic Archive.* 2009;9:37-41. (In Russ.) Олесин А.И., Смолин З.Ю., Коновалова О.А. и др. Оценка эффективности чреспищеводной электрокардиостимуляции для купирования впервые выявленного трепетания предсердий 1-го типа у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2009;9:37-41.
232. Zinchenko YuV. Influence of atrial wave frequency on the effectiveness of transesophageal electrocardiostimulation in patients with isolated atrial flutter. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2010;2:61-7. (In Russ.) Зинченко Ю.В. Влияние частоты предсердных волн на эффективность чреспищеводной электрокардиостимуляции у больных с изолированным трепетанием предсердий. *Украинский кардиологический журнал.* 2010;2:61-7.
233. Sulimov VA, Dubrovsky IA, Kanorsky SG, et al. Transesophageal electrical stimulation of the heart. *Moscow, 2015.* 216 p. (In Russ.) Сулимов В.А., Дубровский И.А., Канорский С.Г. и др. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца. Москва, 2015. 216 с.
234. Jacob I, Haft MD, Bernard D, et al. Termination of atrial flutter by rapid electrical pacing of the atrium. *J Am Coll Cardiol.* 1967;20:239-44.
235. Fröhlig G, Sen S, Rettig G, et al. Termination of atrial flutter during DDD pacing by rapid overdrive stimulation using the implanted pacemaker lead system. *J Am Coll Cardiol.* 1986;57:483-5. doi:10.1016/0002-9149(86)90781-2.
236. Peters RW, Weiss DN, Carliner NH, et al. Overdrive pacing for atrial flutter. *Am J Cardiol.* 1994;74:1021-3.
237. Peters RW, Shorofsky SR, Pelini M, et al. Overdrive atrial pacing for conversion of atrial flutter: comparison of postoperative with nonpostoperative patients. *Am Heart J.* 1999;137:100.
238. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-33.
239. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1834-40.
240. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:913-20.
241. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2667-77.
242. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J.* 2009;30:2969-77.
243. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:333-40.
244. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD005049. doi:10.1002/14651858.CD005049.pub3.
245. 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;64:2222-31.
246. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2050-60.
247. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2159-69.
248. Westcott SK, Beach LY, Matsushita F, et al. Relationship Between Psychosocial Stressors and Atrial Fibrillation in Women >45 Years of Age. *Am J Cardiol.* 2018;122(10):1684-7.
249. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic. *Survival ventricular arrhythmia Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure.* *N Engl J Med.* 1995;333:77-82.
250. AFFIRM study investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:20-9.
251. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD005049. doi:10.1002/14651858.CD005049.pub2.
252. Channer KS, Birchall A, Steeds RP, et al. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2004;25:144-50.
253. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, et al. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2001;6:341-50.
254. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13:329-45.
255. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al. Practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm.* 2007;4:1250-9.
256. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J.* 2009;16:43-8.
257. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J.* 2004;25:1385-94.
258. Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M, et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2001;88:640-5.
259. Benditt DG, Williams JH, Jin J, et al. Maintenance and safety of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. *d,l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter Study Group.* *Am J Cardiol.* 1999;84:270-7.
260. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989;321:406-12.
261. Strooband R, Stieles B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. *Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators.* *Am J Cardiol.* 1997;79:418-23.
262. Dogan A, Ergene O, Nazli C, et al. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset or persistent atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Cardiol.* 2004;59:255-61.
263. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, et al. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003;92:941-6.
264. Kurbanov RD, Abdullaev TA. Pharmacodynamics and efficacy of allapinin in patients with cardiac arrhythmias. *Clinical medicine.* 1988;10:52-5. (In Russ.) Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Фармакодинамика и эффективность аллапинина у больных с нарушениями ритма сердца. *Клиническая медицина.* 1988;10:52-5.

265. Kaverina NV, Lyskovtsev VV, Senova ZP, et al. Etacizin: pharmacological properties and prospects for clinical use. *Cardiology*. 1984;5:52-7. (In Russ.) Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Сенова З.П. и др. Этацизин: фармакологические свойства и перспективы клинического применения. *Кардиология*. 1984;5:52-7.
266. Syvazh AV, Blagova OV. Etatsizin: a place in the treatment of arrhythmias. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2009;4:62-8. (In Russ.) Недоступ А.В., Благова О.В. Этацизин: место в лечении аритмий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;4:62-8.
267. Kukes VG, Shugushev HH, Gneushev ET, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new antiarrhythmic drug etacizin ® when taken orally. *Soviet medicine*. 1985;4:81-2. (In Russ.) Кукес В.Г., Шугушев Х.Х., Гнеушев Е.Т. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика нового антиаритмического препарата этацизина® при приеме внутрь. *Советская медицина*. 1985;4:81-2.
268. Lozinsky LG, Zamotava IP, Kerimova RE, et al. Results of treatment of paroxysmal atrial fibrillation with etacizin®. *Kardiologiya*. 1989;7:37-40. (In Russ.) Лозинский Л.Г., Замотаев И.П., Керимова Р.Э. и др. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином®. *Кардиология*. 1989;7:37-40.
269. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781-8.
270. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1201-8.
271. Nergardh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, et al. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2007;28:1351-7.
272. Koh KK, Song JH, Kwon KS, et al. Comparative study of efficacy and safety of low-dose diltiazem or betaxolol in combination with digoxin to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation: randomized crossover study. *Int J Cardiol*. 1995;52:167-74.
273. de Denuis S, Sanoski CA, Carlsson J, et al. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:258-62.
274. Sellers TD Jr, Bashore TM, Gallagher JJ. Digitalis in the pre-excitation syndrome. Analysis during atrial fibrillation. *Circulation*. 1977;56:260-7.
275. Aronow WS. Treatment of Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. *Cardiology in Review*. 2008;16(5):230-9. doi:10.1097/crd.0b013e3181723694.
276. Morris JJ Jr, Peter RH, McIntosh HD. Electrical conversion of atrial fibrillation: immediate and long-term results and selection of patients. *Ann Intern Med*. 1966;65:216-31.
277. Singh SN, Tang XC, Reda D, et al. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm*. 2009;6:152-5.
278. Hellman T, Kiviniemi T, Nuotio I, et al. Optimal timing for cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2018;41(7):966-71. doi:10.1002/clc.22986.
279. Sokolov SF. Results of a clinical study of the drug allapinin and modern approaches to the treatment of patients with heart rhythm disorders. *Bulletin of Arrhythmology*. 2011;64:60-70. (In Russ.) Соколов С.Ф. Результаты клинического изучения препарата аллапинин и современные подходы к лечению больных с нарушениями ритма сердца. *Вестник аритмологии*. 2011;64:60-70.
280. Sokolov SF, Bomonina EV. Comparative efficacy and safety of allapinin, etacizin and amiodarone and the choice of optimal antiarrhythmic therapy for rhythm control in paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiology: news, opinions, training*. 2015;3(6):65-75. (In Russ.) Соколов С.Ф., Бомонина Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность аллапинина, этацизина и амiodарона и выбор оптимальной антиаритмической терапии по контролю ритма при пароксизмальной мерцательной аритмии. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2015;3(6):65-75.
281. Lapointe NM, Dai D, Thomas I, et al. Antiarrhythmic drug use in patients <65 years of age with atrial fibrillation and without structural heart disease. *Am J Cardiol*. 2015;115(3):316-22.
282. Sychev OS, Romanova EN, Sribnaya OV. Results of a clinical study "Evaluation of the efficacy and safety of etacizin in patients with rhythm disorders without pronounced organic heart pathology". *Arrhythmology*. 2016;3(19):3-10. (In Russ.) Сычев О.С., Романова Е.Н., Срибная О.В. Результаты клинического исследования "Оценка эффективности и безопасности препарата этацизина у больных с нарушениями ритма без выраженной органической патологии сердца". *Аритмология*. 2016;3(19):3-10.
283. Gao X, Guha A, Buck B, et al. Initiation and outcomes with Class Ic antiarrhythmic drug therapy. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2018;18(2):68-72.
284. Emdin CA, Callender T, Cao J, Rahimi K. Effect of antihypertensive agents on risk of atrial fibrillation: a meta-analysis of large-scale randomized trials. *Europace*. 2015;17:701-10.
285. Lip GY, Frison L, Grind M. Angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blockade use in relation to outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Intern Med*. 2007;261:577-86.
286. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. The GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:1606-17.
287. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2000;47:219-33.
288. Kääb S, Hinterseer M, Näbauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome-a case-control pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J*. 2003;24:649-57.
289. Fabritz L, Kirchhof P. Predictable and less predictable unwanted cardiac drugs effects: individual pre-disposition and transient precipitating factors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;106:263-8.
290. Choy AM, Darbar D, Dell'Orto S, et al. Exaggerated QT prolongation after cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:396-401.
291. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, et al. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:143-9.
292. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1997-2004.
293. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, et al. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2299-307.
294. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1832-9.
295. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J*. 2006;152:86-92.
296. Anand K, Mooss AN, Hee TT, et al. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2006;152:217-22.
297. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens*. 2008;26:403-11.
298. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2008;15:36-43.
299. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:712-9.
300. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA*. 2006;296:1242-8.
301. Goette A, Schon N, Kirchhof P, et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:43-51.
302. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, et al. RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace*. 2011;13:473-9.
303. Cosedis NJ, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367:1587-95.
304. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, et al. Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2014;35:1466-78.
305. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:349-61.
306. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:32-8.
307. 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.
308. Sohns C, Karim R, Harrison J, et al. Quantitative magnetic resonance imaging analysis of the relationship between contact force and left atrial scar formation after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:138-45.
309. Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, et al. Point-by-Point Radiofrequency Ablation Versus the Cryoballoon or a Novel Combined Approach: A Randomized Trial Comparing 3 Methods of Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (The Cryo Versus RF Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:1307-14.
310. Förmkranz A, Brugada J, Albenque JP, et al. Rationale and Design of FIRE AND ICE: A multicenter randomized trial comparing efficacy and safety of pulmonary vein isolation using a cryoballoon versus radiofrequency ablation with 3D-reconstruction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:1314-20.
311. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36:1805-11.
312. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376:1627-36. doi:10.1056/NEJMoa1701005.

313. Luigi DB, David C, Karl GH. Rationale and design of AXAFA-AFNET 5: an investigator-initiated, randomized, open, blinded outcome assessment, multi-centre trial to comparing continuous apixaban to vitamin K antagonists in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Europace*. 2017;19:132-8. doi:10.1093/europace/euw368.
314. Vamos M, Cappato R, Marchlinski FE, et al. Hohnloser Efficacy and safety of rivaroxaban compared with vitamin K antagonists for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016;18:1787-94.
315. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace*. 2013;15:1407-11. doi:10.1093/europace/eut241.
316. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;33:171-257. doi:10.1007/s10840-012-9672-7.
317. Stichlerling C, Marin F, Birnie D, et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2015;17:1197-214.
318. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1894-903.
319. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:1011-8.
320. Ganesan AN, Nandal S, Luker J, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ*. 2015;24:270-80.
321. Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1778-85.
322. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:200-9.
323. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation vs. Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;134:e1989-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406.
324. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAFtrial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:31-8.
325. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, et al. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart*. 2011;97:740-7.
326. Stulak JM, Dearani JA, Daly RC, et al. Left ventricular dysfunction in atrial fibrillation: restoration of sinus rhythm by the Cox-maze procedure significantly improves systolic function and functional status. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:494-501.
327. Chen YW, Bai R, Lin T, et al. Pacing or ablation: which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardia-bradycardia syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:403-11.
328. Khaykin Y, Marrouche NF, Martin DO, et al. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia or pauses. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:784-9.
329. Manolis AS, Dragazis I, Kapelakis I, et al. Transesophageal overdrive pacing: A simple and versatile tool. *Hosp Chronicles*. 2013;8:143-5.
330. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 2009;104:671-7.
331. Schmieder S, Ndrepepa G, Dong J, et al. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2003;24:956-62.
332. Bandini A, Golia P, Caroli E, et al. Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011;12:110-5.
333. Dewland TA, Glidden DV, Marcus GM. Healthcare utilization and clinical outcomes after catheter ablation of atrial flutter. *PLoS One*. 2014;9:e100509.
334. Boersma LV, Castella M, van Boven W, et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation*. 2012;125:23-30.
335. Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372:1812-22.
336. Rohla M, Weiss TW, Pecun L, et al. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) *BMJ Open* 2019;9:e022478. doi:10.1136/bmjopen-2018-022478.
337. Weimar T, Schena S, Bailey MS, et al. The Cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:8-14.
338. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, et al. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;8:CD011814. doi:10.1002/14651858.CD011814.pub2.
339. Krul SP, Driessen AH, van Boven WJ, et al. Thoracoscopic video-assisted pulmonary vein antrum isolation, ganglionated plexus ablation, and periprocedural confirmation of ablation lesions: first results of a hybrid surgical-electrophysiological approach for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:262-70.
340. Wang JG, Xin M, Han J, et al. Ablation in selective patients with long-standing persistent atrial fibrillation: medium-term results of the Dallas lesion set. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:213-20.
341. La Meir M, Gelsomino S, Luca F, et al. Minimally invasive surgical treatment of lone atrial fibrillation: early results of hybrid versus standard minimally invasive approach employing radiofrequency sources. *Int J Cardiol*. 2013;167:1469-75.
342. Lawrance CP, Henn MC, Miller JR, et al. A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:955-61.
343. Budera P, Straka Z, Osmancik P, et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J*. 2012;33:2644-52.
344. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, et al. CTSN Investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*. 2015;372:1399-409.
345. Blomstrom-Lundqvist C, Johansson B, Berglin E, et al. A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Eur Heart J*. 2007;28:2902-8.
346. Chevalier P, Leizorovicz A, Maureira P, et al. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR). *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102:769-75.
347. Cheng DC, Ad N, Martin J, Berglin EE, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations (Phila)*. 2010;5:84-96.
348. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:1029-35.
349. Ad N, Henry L, Hunt S, Holmes SD. Do we increase the operative risk by adding the Cox Maze III procedure to aortic valve replacement and coronary artery bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:936-44.
350. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD003611.
351. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004;291:1720-9.
352. Zhu J, Wang C, Gao D, et al. Meta-analysis of amiodarone versus beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J*. 2012;42:1078-87.
353. Gillinov AM, Bagella E, Moskowitz AJ, et al. CTSN. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1911-21.
354. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J*. 2005;150:288-93.
355. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, et al. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:847-54.
356. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, et al. The Australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1697-702.
357. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation*. 2000;101:1138-44.
358. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29:1644-52.
359. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1239-46.
360. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, et al. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99:232-8.
361. Dong K, Shen WK, Powell BD, et al. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2010;9:1240-5.
362. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, et al. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2015;12:1162-8.
363. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:302-11.

364. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation*. 2010;121:2550-6.
365. Wazni OM, Beheiry S, Fahmy T, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratio: comparison of strategies of anticoagulation management in the periprocedural period. *Circulation*. 2007;116:2531-4.
366. Schmidt M, Segerson NM, Marschang H, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:995-9.
367. Hakalahti A, Uusimaa P, Ylitalo K, Raatikainen MJ. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment. *Europace*. 2011;13:640-5.
368. Calkins H, Gerstenfeld EP, Schilling R, et al. RE-CIRCUIT study-randomized evaluation of Dabigatran etexilate compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of an uninterrupted periprocedural anticoagulation strategy. *Am J Cardiol*. 2015;115:154-5.
369. Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, et al. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:460-6.
370. Bin Abdulhak AA, Khan AR, Tleyjeh IM, et al. Safety and efficacy of interrupted dabigatran for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2013;15:1412-20.
371. Providência R, Marjion E, Albenque JP, et al. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:1137-44.
372. Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban. *Europace*. 2014;16:1443-9.
373. Armbruster HL, Lindsley JP, Moranville MP, et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann Pharmacother*. 2015;49:278-84.
374. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ. Left atrial thrombus associated with ablation for atrial fibrillation: identification with intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1861-7.
375. Saksena S, Sra J, Jordaens L, et al. A prospective comparison of cardiac imaging using intracardiac echocardiography with transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation: the intracardiac echocardiography guided cardioversion helps interventional procedures study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:571-7.
376. Baran J, Stec S, Pilchowska-Paszkiel E, et al. Intracardiac echocardiography for detection of thrombus in the left atrial appendage: comparison with transesophageal echocardiography in patients undergoing ablation for atrial fibrillation: the Action-Ice I Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:1074-81.
377. Ren JF, Marchlinski FE, Supple GE, et al. Intracardiac echocardiographic diagnosis of thrombus formation in the left atrial appendage: a complementary role to transesophageal echocardiography. *Echocardiography*. 2013;30:72-80.
378. Anter E, Silverstein J, Tschabrunn CM, et al. Comparison of intracardiac echocardiography and transesophageal echocardiography for imaging of the right and left atrial appendages. *Heart Rhythm*. 2014;11:1890-7.
379. Sriram CS, Bancks JE, Moukabary T, et al. Detection of left atrial thrombus by intracardiac echocardiography in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43:227-36,1861-7.
380. Lazoura O, Ismail TF, Pavitt C, et al. A low-dose, dual-phase cardiovascular CT protocol to assess left atrial appendage anatomy and exclude thrombus prior to left atrial intervention. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32:347-54.
381. Zou H, Zhang Y, Tong J, Liu Z. Multidetector computed tomography for detecting left atrial/left atrial appendage thrombus: a meta-analysis. *Intern Med J*. 2015;35:1044-53.
382. Maleki K, Mohammadi R, Hart D, et al. Intracardiac ultrasound detection of thrombus on transseptal sheath: incidence, treatment, and prevention. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:561-5.
383. Wazni OM, Rossillo A, Marrouche NF, et al. Embolic events and char formation during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact of different anticoagulation regimens and importance of intracardiac echo imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:576-81.
384. Shah D. Filamentous thrombi during left-sided sheath-assisted catheter ablations. *Europace*. 2010;12:1657-8.
385. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:474-7.
386. Bruce CJ, Friedman PA, Narayan O, et al. Early heparinization decreases the incidence of left atrial thrombi detected by intracardiac echocardiography during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008;22:211-9.
387. Asbach S, Biermann J, Bode C, Faber TS. Early Heparin Administration Reduces Risk for Left Atrial Thrombus Formation during Atrial Fibrillation Ablation Procedures. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:615087.
388. Briceno DF, Villablanca PA, Lupercio F, et al. Clinical Impact of Heparin Kinetics During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:683-93.
389. Chilukuri K, Henrikson CA, Dalal D, et al. Incidence and outcomes of protamine reactions in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;25(3):175-81.
390. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4:816-61.
391. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/ SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace*. 2018;20:157-208. doi:10.1093/europace/eux275.
392. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1-12.
393. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized noninferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534-42.
394. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Followup of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013;127:720-9.
395. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1988-98.
396. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2614-23.
397. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2551-6.
398. Santoro G, Meucci F, Stolcova M, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11:1188-94.
399. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11:1170-9.
400. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*. 2016;37:2465-74.
401. Kleinecke C, Park JW, Gödde M, et al. Twelve-month follow-up of left atrial appendage occlusion with Amplatzer Amulet. *Cardiol J*. 2017;24:131-8.
402. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, et al. Association between left atrial appendage occlusion and readmission for thromboembolism among patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. *JAMA*. 2018;319:365-74.
403. Van Laar C, Verberkmoes NJ, van Es HW, et al. Thoracoscopic Left Atrial Appendage Clipping: A Multicenter Cohort Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:893-901.
404. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group "Hypertension Arrhythmias and Thrombosis" of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:239-52.
405. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2014;35:1205-14.
406. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation*. 2002;106:331-6.
407. Ueng K-C, Tsai T-P, Yu W-C, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J*. 2003;24:2090-8.
408. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, et al. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2007;99:1544-54.
409. Antz M, Weiss C, Volkmer M, et al. Risk of sudden death after successful accessory atrioventricular pathway ablation in resuscitated patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:231-6.
410. Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM, et al. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol*. 1995;76:492-4.
411. Bromberg BI, Lindsay BD, Cain ME, Cox JL. Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:690-5.
412. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. European Society of Cardiology Committee, NASPE — Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias — executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice

- guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1493-531.
413. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349:1803-11.
414. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, et al. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:1408-14.
415. Ludmer PL, McGowan NE, Antman EM, Friedman PL. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9:1357-63.
416. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;104:2517-24.
417. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2733-79.
418. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:83-99.
419. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:1279-85.
420. Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2009;6:S51-55.
421. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, et al. Clinical utility of single-beat E/e' obtained by simultaneous recording of low and tissue Doppler velocities in atrial fibrillation with preserved systolic function. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:1147-56.
422. Li C, Zhang J, Zhou C, et al. Will simultaneous measurement of E/e' index facilitate the non-invasive assessment of left ventricular filling pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:296-301.
423. Senechal M, O'Connor K, Deblois J, et al. A simple Doppler echocardiography method to evaluate pulmonary capillary wedge pressure in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography.* 2008;25:57-63.
424. Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12:927-931.
425. Wada Y, Murata K, Tanaka T, et al. Simultaneous Doppler tracing of transmitral inflow and mitral annular velocity as an estimate of elevated left ventricular filling pressure in patients with atrial fibrillation. *Circ J.* 2012;76:675-81.
426. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
427. Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, et al. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1668-82.
428. Yusuf S, Healey JS, Pogue J, et al. Active Investigators Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:928-38.
429. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
430. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014;384:2235-43.
431. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1598-603.
432. Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:632-9.
433. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:2920-5.
434. Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45:520-6.
435. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386:154-62.
436. 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.
437. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002;113:359-64.
438. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J.* 2013;34:1061-7.
439. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, et al. ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37:1582-90.
440. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, et al. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:827-37.
441. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol.* 2016;203:660-6.
442. Gage BF, Boechler M, Doggett AL, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke.* 2000;31:822-7.
443. Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al. ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2015;36:3238-49.
444. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e691S-736S.
445. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, et al. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009;103:1572-7.
446. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation.* 2008;118:800-7.
447. Mont L, Sambola A, Brugada J, et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2002;23:477-82.
448. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2009;11:1156-9.
449. Thelle DS, Selmer R, Gjesdal K, et al. Resting heart rate and physical activity as risk factors for lone atrial fibrillation: a prospective study of 309 540 men and women. *Heart.* 2013;99:1755-60.
450. Andersen K, Farahmand B, Ahlborn A, et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J.* 2013;34:3624-31.
451. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, et al. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ.* 1998;316:1784-5.
452. Calvo N, Mont L, Tamborero D, et al. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace.* 2010;12:30-6.
453. Koopman P, Nuyens D, Garweg C, et al. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13:1386-93.
454. Nagao K, Tsuchihashi K, Tanaka S, Iimura O. Studies on atrial arrhythmias in atrial septal defect. The influences of aging on atrial fibrillation. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1995;32:27-32.
455. Giamberti A, Chessa M, Abella R, et al. Surgical treatment of arrhythmias in adults with congenital heart defects. *Int J Cardiol.* 2008;129:37-41.
456. Yamada T, McElderry HT, Muto M, et al. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation after direct suture closure of congenital atrial septal defect. *Circ J.* 2007;71:1989-992.
457. Kobayashi J, Yamamoto F, Nakano K, et al. Maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Circulation.* 1998;98:1399-402.
458. Shim H, Yang JH, Park PW, et al. Efficacy of the maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;46:98-103.
459. Gutierrez SD, Earing MG, Singh AK, et al. Atrial tachyarrhythmias and the Cox-maze procedure in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2013;8:434-9.
460. Bockeria L, Golukhova E, Dadashova M, et al. Advantages and disadvantages of one-stage and two-stage surgery for arrhythmias and Ebstein's anomaly. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28:536-40.
461. Bokeria LA, Revishvili AS, Shmul AV, et al. Results of surgical treatment of atrial fibrillation in patients with heart defects. *Annals of arrhythmology.* 2012;4:14-22. (In Russ.) Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Шмуть А.В. и др. Результаты хирургического лечения фибрилляции предсердий у пациентов с пороками сердца. *Анналы аритмологии.* 2012;4:14-22.
462. Jensen AS, Idorn L, Norager B, et al. Anticoagulation in adults with congenital heart disease: The who, the when and the how? *Heart.* 2014;101:424-9.
463. Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO, et al. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2012;154:270-4.
464. Feltes TF, Friedman RA. Transesophageal echocardiographic detection of atrial thrombi in patients with nonfibrillation atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1365-70.
465. Goldstone AB, Patrick WL, Cohen JE, et al. Early surgical intervention or watchful waiting for the management of asymptomatic mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4:220-9.
466. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1421-8.

467. Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*. 2009;30:1128-35.
468. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29:88-92.
469. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA, et al. Serum Potassium Levels and the Risk of Atrial Fibrillation: The Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5411-5.
470. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:427-36.
471. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:98-107.
472. Ziolo MT, Mohler PJ. Defining the role of oxidative stress in atrial fibrillation and diabetes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:223-5.
473. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol*. 2014;114:1217-22.
474. Overvad TF, Skjoth F, Lip GY, et al. Duration of Diabetes Mellitus and Risk of Thromboembolism and Bleeding in Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *Stroke*. 2015;46:2168-74.
475. Chang S-H, Wu L-S, Chiou M-J, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and *in vitro* studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:123.
476. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, et al. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18:490-500.
477. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2004;164:1675-8.
478. Bitter T, Nolkner G, Vogt J, et al. Predictors of recurrence in patients undergoing cryoballoon ablation for treatment of atrial fibrillation: the independent role of sleep-disordered breathing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:18-25.
479. Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2011;108:47-51.
480. Linz D. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: atrial arrhythmogenic substrate of a different sort. *Am J Cardiol*. 2012;110:1071.
481. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, et al. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:445-51.
482. Kim EJ, Lyass A, Wang N, et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J*. 2014;167:123-6.
483. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, et al. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000421.
484. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0158765.
485. Benjamin AS, Sunghee K, Jonathan PP, et al. Insights From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation*. 2013;128:721-8.
486. Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Register of cardiovascular diseases (REQUAZA): diagnosis, combined cardiovascular pathology, concomitant diseases and treatment in real outpatient practice. Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13:44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр сердечно-сосудистых заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13:44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
487. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1386-98.
488. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603.
489. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney diseases. *N Engl J Med*. 2012;367:625-35.
490. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
491. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin. Chem*. 2007;53:766-72.
492. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
493. Risom SS, Zwisler AD, Johansen PP, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;5:CD011197.
494. Hegbom F, Sire S, Haldal M, et al. Short-term exercise training in patients with chronic atrial fibrillation: effects on exercise capacity, AV conduction, and quality of life. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2006;26:24-9.
495. Malm V, Nes BM, Amundsen BH, et al. Aerobic interval training reduces the burden of atrial fibrillation in the short term: a randomized trial. *Circulation*. 2016;133:466-73.
496. Osbak PS, Mourier M, Kjaer A, et al. A randomized study of the effects of exercise training on patients with atrial fibrillation. *American Heart Journal*. 2011;162:1080-7.
497. Bos D, Bano A, Hofman A, et al. Thyroid function and atrial fibrillation: Is there a mediating role for epicardial adipose tissue? *Clinical Epidemiology*. 2018;10:225-34.
498. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Research*. 2009;2:4. doi:10.1186/1756-6614-2-4.
499. Risom SS, Zwisler AD, Rasmussen TB, et al. Cardiac rehabilitation versus usual care for patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation: results of the randomized Copenhagen RFA trial. *American Heart Journal*. 2016;181:120-9.
500. Zeren M, Demir R, Yigit Z, Gurses HN. Effects of inspiratory muscle training on pulmonary function, respiratory muscle strength and functional capacity in patients with atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2016;30:1165-74.
501. Kato M, Kubo A, Nihei F, et al. Effects of exercise training on exercise capacity, cardiac function, BMI, and quality of life in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int J Rehabil Res*. 2017;40:193-201.
502. Smart NA, King N, Lambert JD, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation improves exercise capacity and health-related quality of life in people with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised trials. *Open Heart*. 2018;5:e000880.
503. Luo N, Merrill P, Parikh KS, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1683-91.
504. Wahlstrom M, Rydell Karlsson M, Medin J, et al. Effects of yoga in patients with paroxysmal atrial fibrillation — a randomized controlled study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017;16:57-63.
505. Skielboe AK, Bandholm TQ, Hakmann S, et al. Cardiovascular exercise and burden of arrhythmia in patients with atrial fibrillation — A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017;12:e0170060.
506. Lowres N, Neubeck L, Freedman SB, et al. Lifestyle risk reduction interventions in atrial fibrillation: a systematic review. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2011;19:1091-100.
507. Jeroen ML, Rianne de Wit H, Harry JGM, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:2692-9.
508. Peterson ED, Ho PM, Barton M, et al. ACC/AHA/AACVPR/AAP/ANA Concepts for Clinician-Patient Shared Accountability in Performance Measures: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circulation*. 2014;130:1984-94.
509. Stewart S, Ball J, Horowitz JD, et al. Standard versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:775-84.
510. An J, Niu F, Zheng C, et al. Warfarin Management and Outcomes in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Within an Integrated Health Care System. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23:700-12.
511. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15:244-52.
512. Fihn SD, McDonnell MB, Vermees D, et al. National Consortium of Anticoagulation Clinics. A computerized intervention to improve timing of outpatient follow-up: a multicentre randomized trial in patients treated with warfarin. *J Gen Intern Med*. 1994;9:131-9.
513. Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, Hylek EM. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice. *J Thromb Haemost*. 2008;8:1647-54.
514. Liu S, Singer A, McAlister FA, et al. Quality of warfarin management in primary care: Determining the stability of international normalized ratios using a nationally representative prospective cohort. *Can Fam Physician*. 2019;65:416-25.
515. Roldan V, Marin F, Fernandez H, et al. Renal impairment in a "real-life" cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol*. 2013;111:1159-64.
516. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.
517. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One*. 2013;8:e74037.
518. Aliot E, Breithardt G, Brugada J, et al. Atrial Fibrillation Awareness and Risk Education group [comprising the Atrial Fibrillation Association (AFA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), Stroke Alliance for Europe (SAFE), and the World Heart Federation (WHF)]. An international survey of physician and patient understanding, perception, and attitudes to atrial fibrillation and its contribution to cardiovascular disease morbidity and mortality. *Europace*. 2010;12:626-33.
519. Hohnloser SH, Crijns H, Jvan Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78.

520. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-76.
521. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q*. 1996;74:511-44.
522. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:620-5.
523. Serruys P, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention*. 2009;5(1):50-6. doi:10.4244/eijv5i1a9.
524. Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *European Heart J*. 2010;31(10):1257-65.
525. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.031.
526. Terzano C, Romani S, Conti V, et al. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2908-17.

Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Аракелян М. Г. (Москва), Бокерия Л. А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва) — сопредседатель, Васильева Е. Ю., д.м.н., профессор (Москва), Голицын С. П., д.м.н., профессор (Москва) — сопредседатель, Голухова Е. З., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва) — сопредседатель, Горев М. В. (Москва), Давтян К. В., д.м.н., профессор (Москва), Драпкина О. М., член-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва), Кропачева Е. С., к.м.н. (Москва), Кучинская Е. А., к.м.н. (Москва), Лайович Л. Ю., к.м.н. (Москва), Миронов Н. Ю., к.м.н. (Москва), Мишина И. Е., д.м.н., профессор (Иваново), Панченко Е. П., д.м.н., профессор (Москва), Ревитович А. Ш., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва) — сопредседатель, Рзаев Ф. Г., к.м.н. (Москва), Татарский Б. А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург), Уцумуева М. Д. (Москва), Шахматова О. О., к.м.н. (Москва), Шлевков Н. Б., к.м.н. (Москва), Шпектор А. В., д.м.н., профессор (Москва), Андреев Д. А., д.м.н., профессор (Москва), Артюхина Е. А., д.м.н. (Москва), Барбараш О. Л., член-корр. РАН, д.м.н. (Кемерово), Галявич А. С., д.м.н., профессор (Казань), Дупляков Д. В., д.м.н., профессор (Самара), Зенин С. А., д.м.н. (Новосибирск), Лебедев Д. С., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург), Михайлов Е. Н., д.м.н. (Санкт-Петербург), Новикова Н. А., д.м.н., профессор (Москва), Попов С. В., академик РАН, д.м.н., профессор (Томск), Филатов А. Г., д.м.н. (Москва), Шляхто Е. В., академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург), Шубик Ю. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург).

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Представленные рекомендации разработаны на основе Российских рекомендаций по диагностике и лечению ФП 2017г, рекомендаций по диагностике и лечению ФП Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2016г и рекомендаций Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств 2017г.

В рекомендациях представлен обобщенный и систематизированный анализ имеющихся клинических исследований по профилактике, диагностике и лечению больных с ФП и ТП.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог.
2. Врач-терапевт.
3. Врач общей практики.
4. Сердечно-сосудистый хирург.

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества (РКО) входят в состав ЕОК и также являются его членами, все рекомендации ЕОК формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств: уровни убедительности рекомендаций (УУР) и уровни достоверности доказательств (УДД). Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (таблицы П1, П2, П3, П4, П5 Приложения А2).

Таблица П1

Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Можно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/не эффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Таблица П2

УДД согласно рекомендациям ЕОК

A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Таблица П3

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровни достоверности доказательств Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации" (зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)	
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П4

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Сокращение: УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица П5

**Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
(профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

Уровень убедительности рекомендации Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н “Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации” (зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)	
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 918н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями”.

2. Стандарт медицинской помощи больным ФП и ТП (при оказании специализированной помощи), утвержден приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.12.2012 № 1622н.

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.07.2016 № 520н “Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи”.

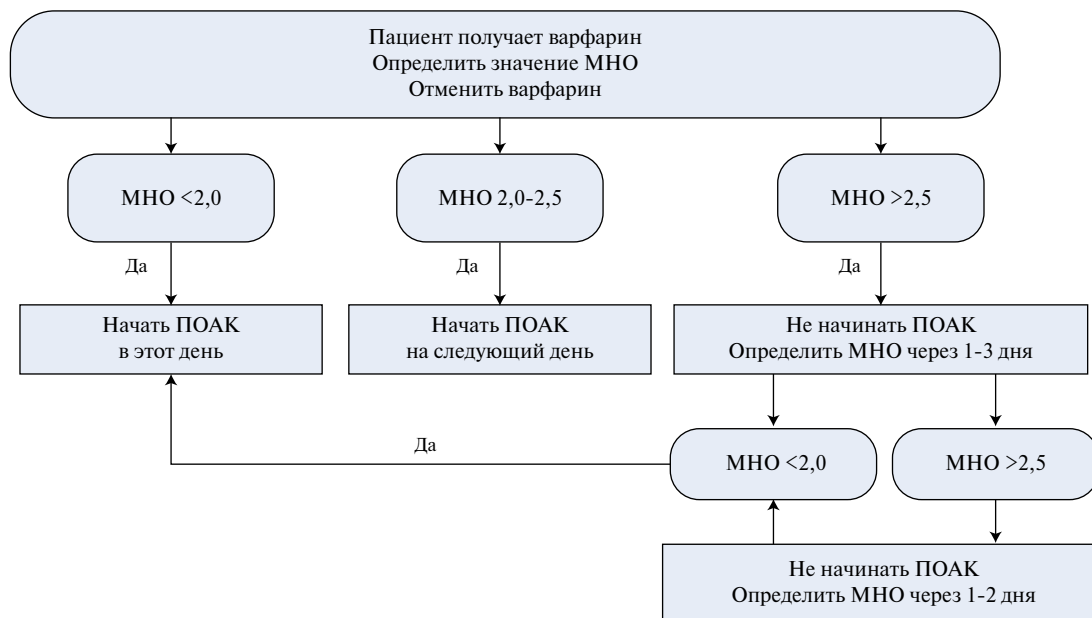
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н “Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации” (зарегистрирован 08.05.2019 № 54588).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Таблица П1

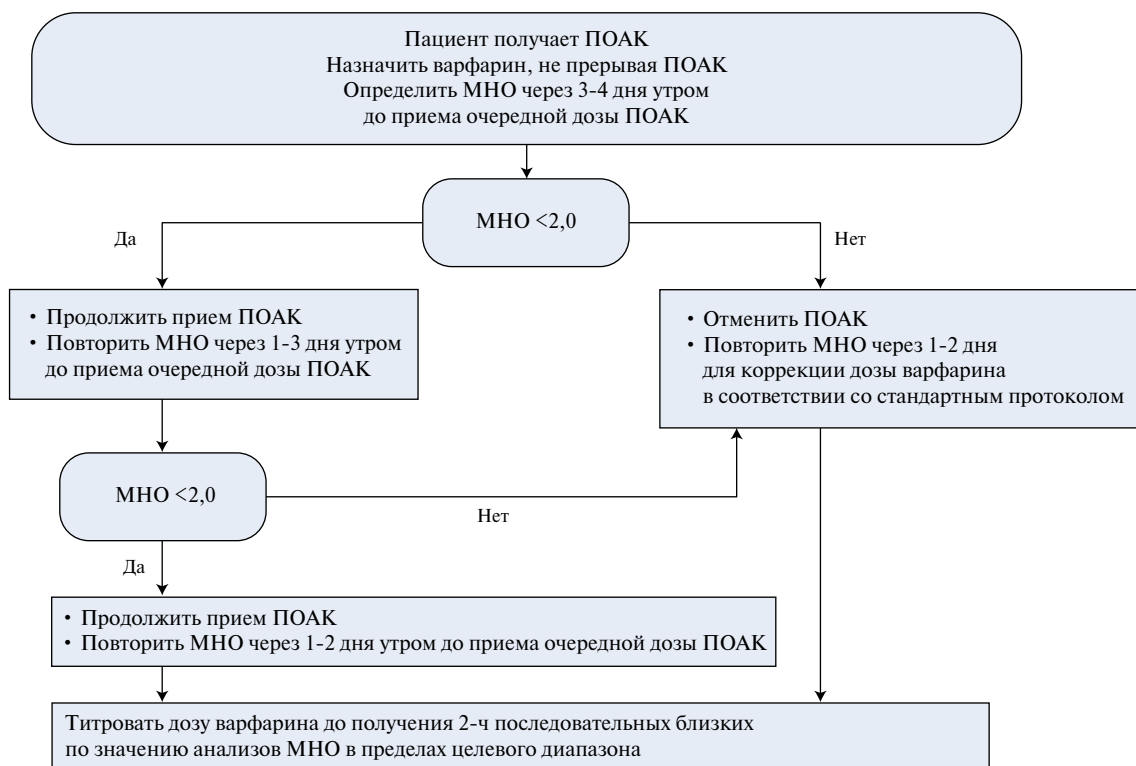
Алгоритм смены антикоагулянта

А. Алгоритм для пациентов, получающих АВК.



Сокращения: МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

Б. Алгоритм для пациентов, получающих ПОАК.

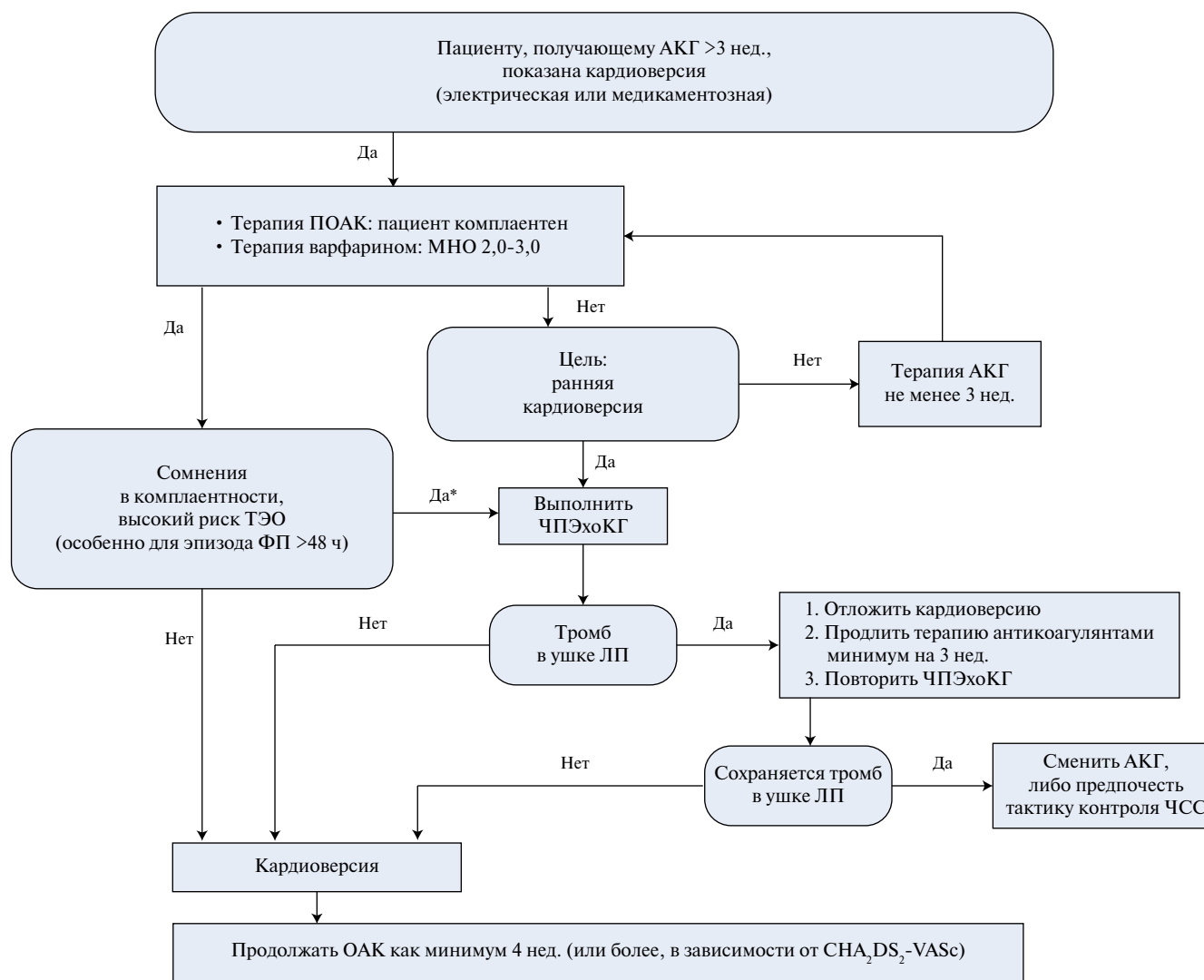


Сокращения: МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

Таблица П2

**Алгоритм антитромботической терапии у пациентов с ФП,
подвергаемых кардиоверсии**

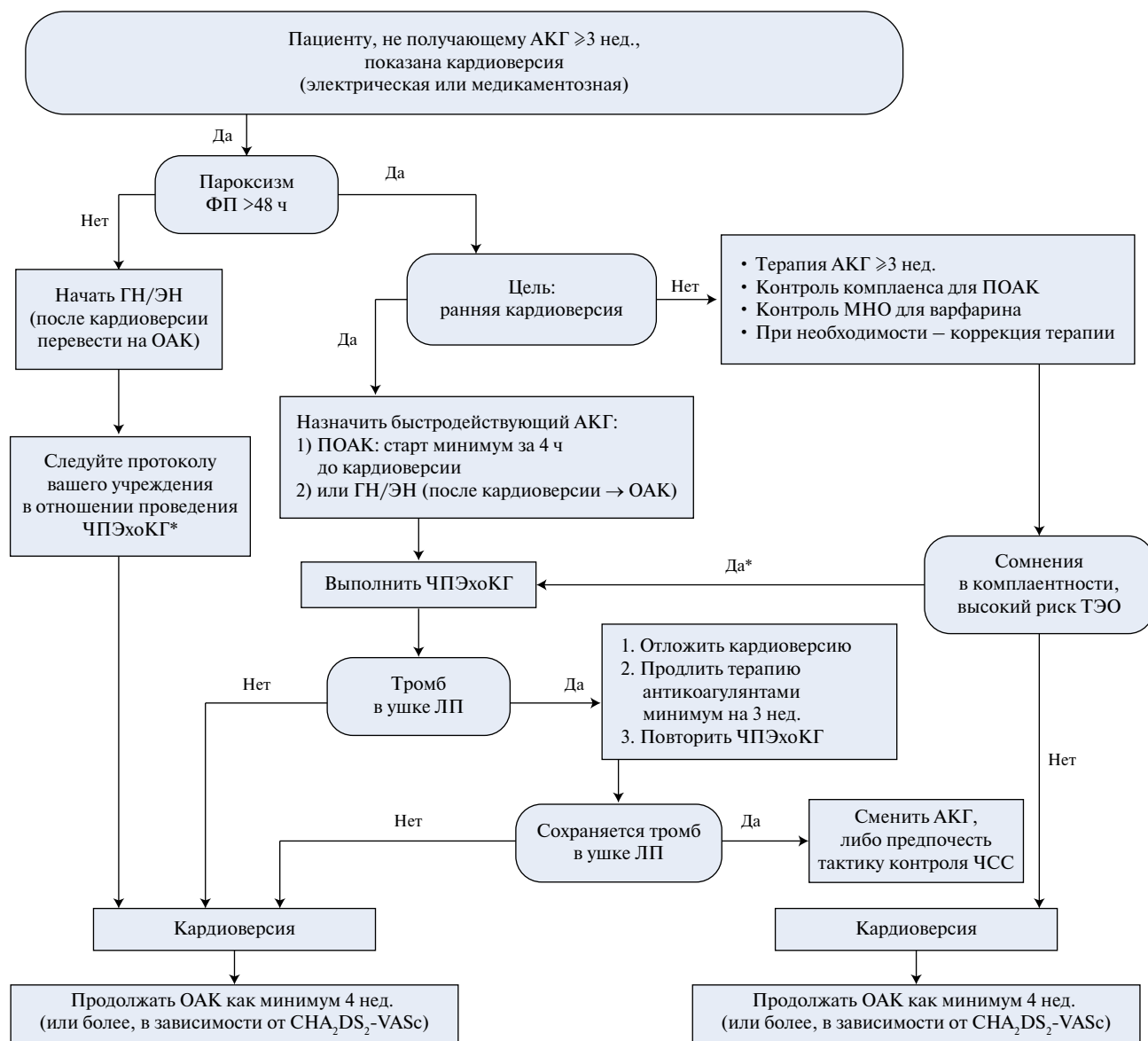
А. Алгоритм для пациентов, получающих антикоагулянты не <3 нед.



Примечание: * — выполнение ЧПЭхоКГ в этих клинических ситуациях не является обязательным, но предпочтительно. Наиболее целесообразно выполнять это исследование у пациентов с высоким риском ТЭО (и тромбоза ЛП, соответственно), а также при сомнениях в приверженности к лечению антикоагулянтами. Следует разработать протокол для каждой конкретной клиники с учетом ее технических возможностей и опыта персонала, который регламентировал бы использование ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией.

Сокращения: АКГ — антикоагулянты, ЛП — левое предсердие, МНО — международное нормализованное отношение, ОАК — пероральные антикоагулянты, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, ТЭО — тромбоз эмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Б. Алгоритм для пациентов, не получающих антикоагулянты в течение минимум 3 нед.

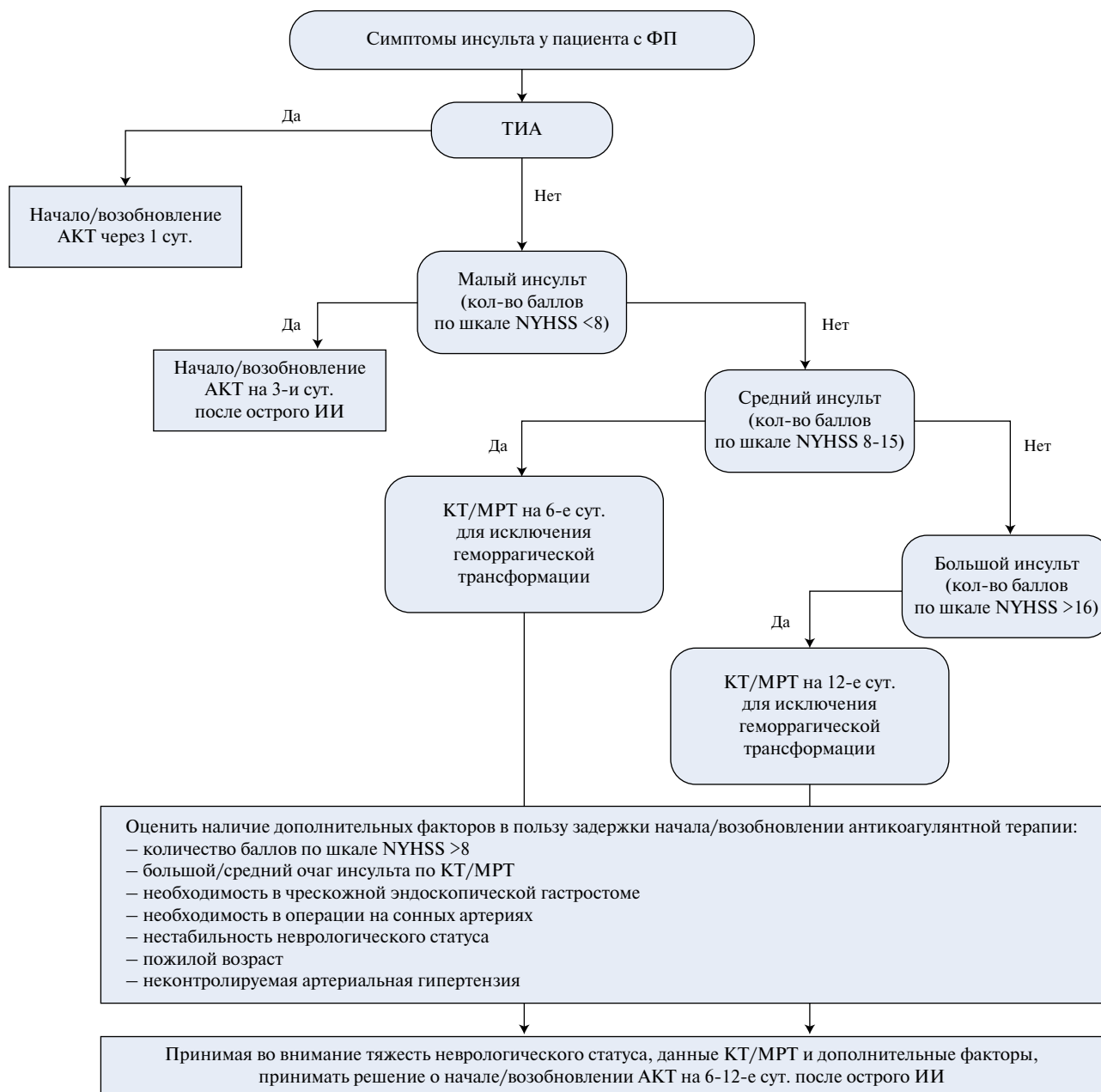


Примечание: * — выполнение ЧПЭхоКГ в этих клинических ситуациях не является обязательным, но предпочтительно. Наиболее целесообразно выполнять это исследование у пациентов с высоким риском ТЭО (и тромбоза ЛП, соответственно), а также при сомнениях в приверженности к лечению антикоагулянтами. Следует разработать протокол для каждой конкретной клиники с учетом ее технических возможностей и опыта персонала, который регламентировал бы использование ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией.

Сокращения: АКГ — антикоагулянты, ГН — гепарин натрия*, ЛП — левое предсердие, МНО — международное нормализованное отношение, ОАК — пероральные антикоагулянты, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, ТЭО — тромбоз эмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭН — эноксапарин натрия**.

Таблица П3

Алгоритм принятия решения о начале или возобновлении терапии антикоагулянтами у пациента с ИИ

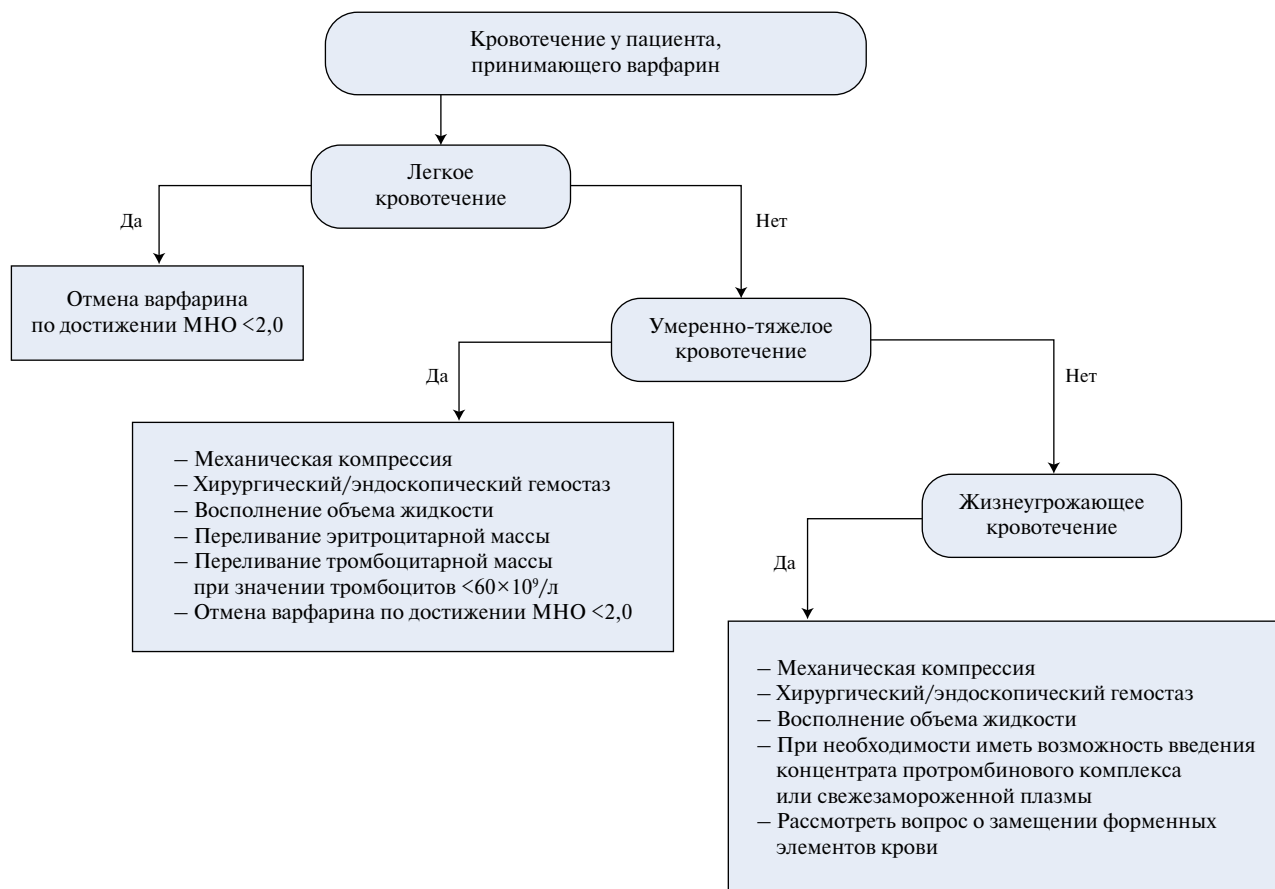


Сокращения: АКТ — антикоагулянтная терапия, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица П4

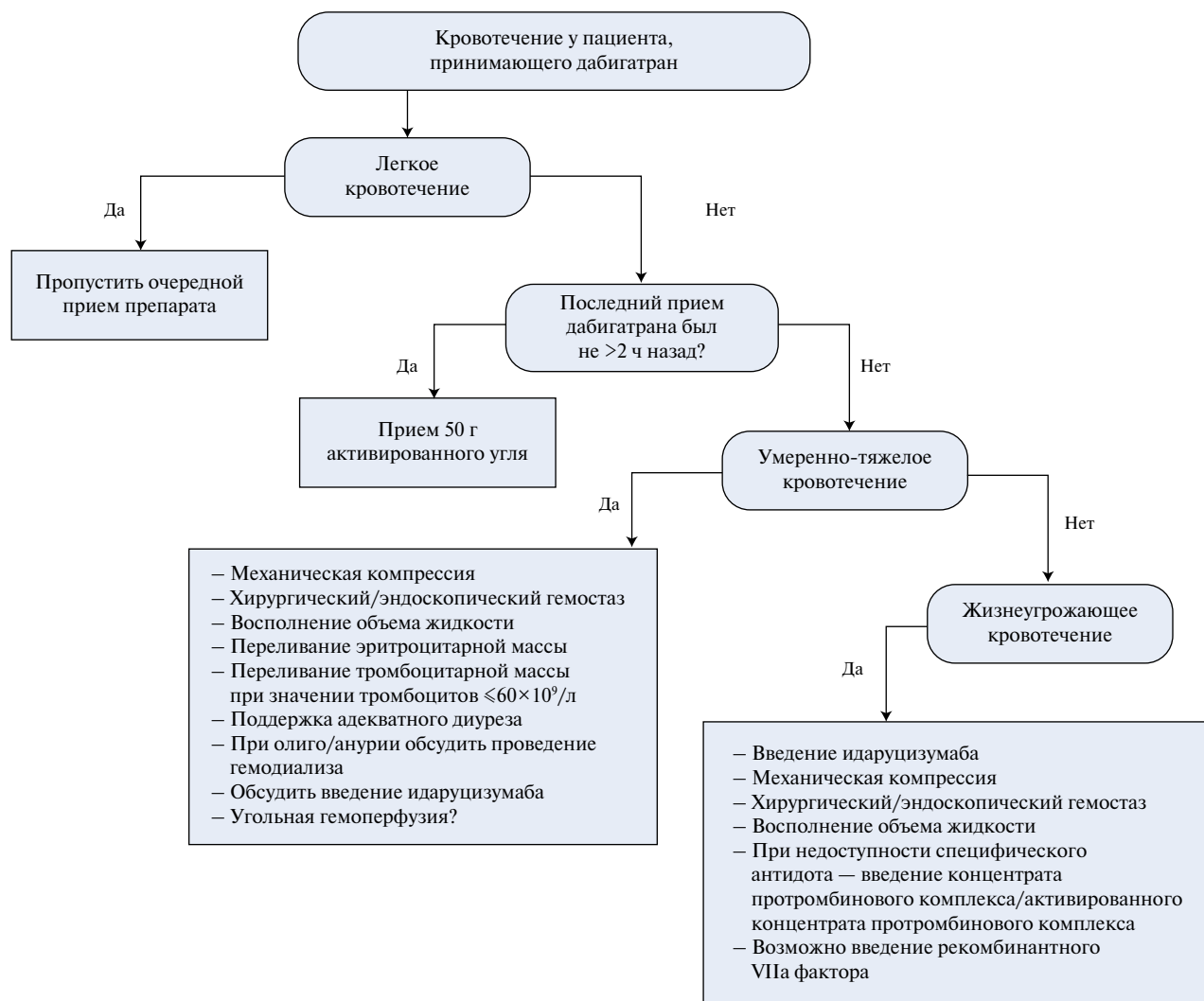
**Алгоритм ведения пациента с ФП, принимающего антикоагулянты,
при возникновении кровотечения**

А. Кровотечение у пациента, принимающего варфарин.**



Сокращение: МНО — международное нормализованное отношение.

Б. Кровотечение у пациента, принимающего дабигатран этексилат**.



В. Кровотечение у пациента, принимающего апиксабан или ривароксабан.

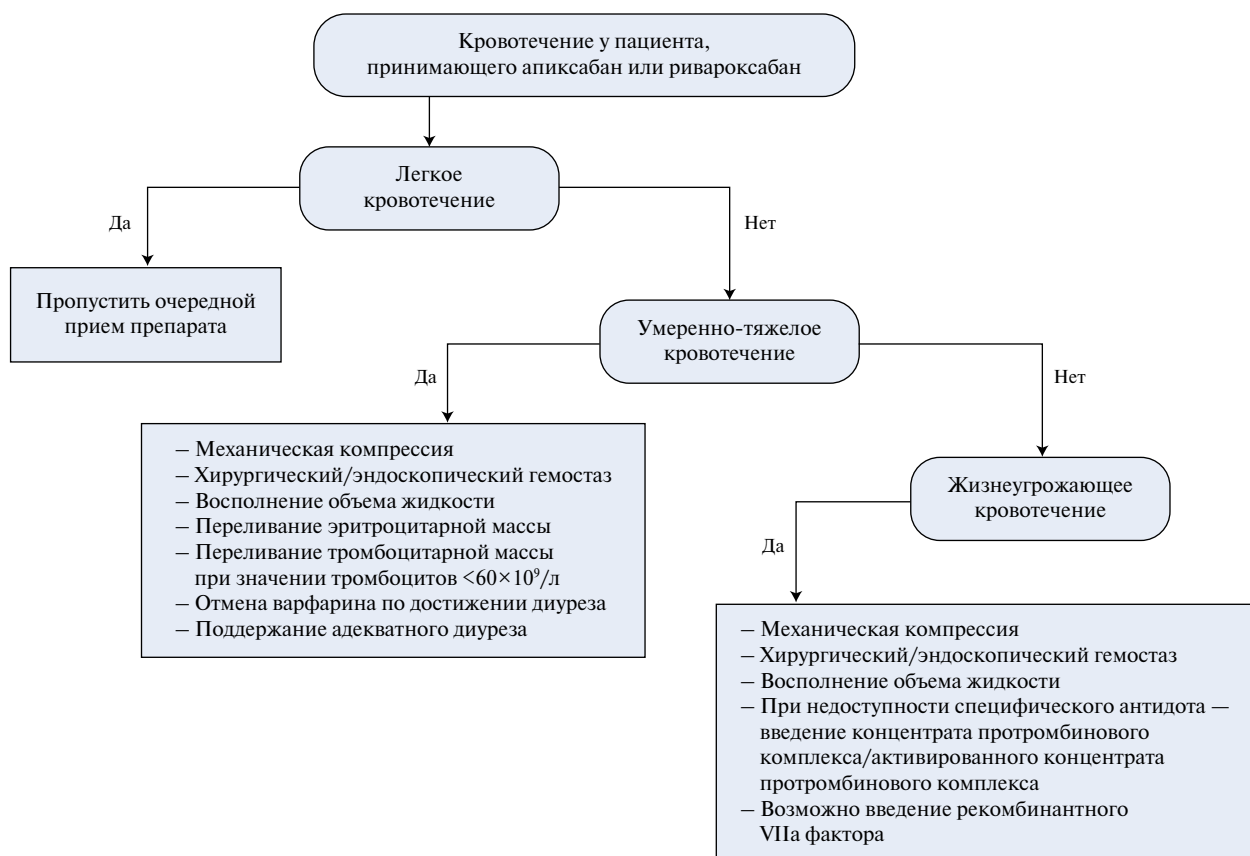
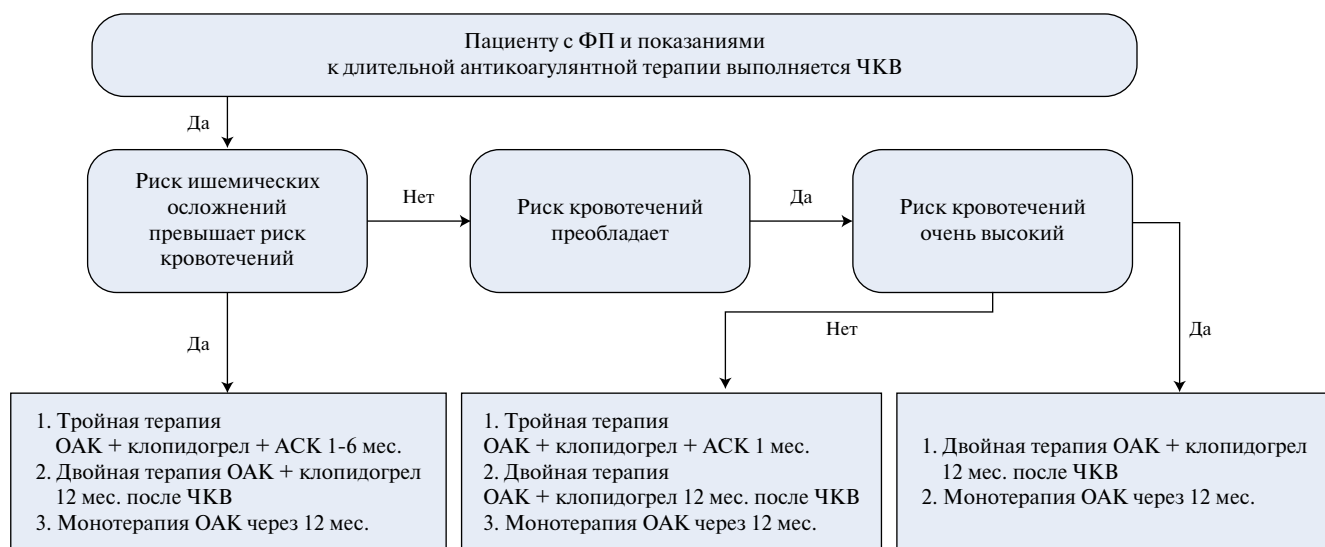


Таблица П5

Алгоритм выбора режима антитромботической терапии после ЧКВ у пациентов с ФП и показаниями к длительной АКТ



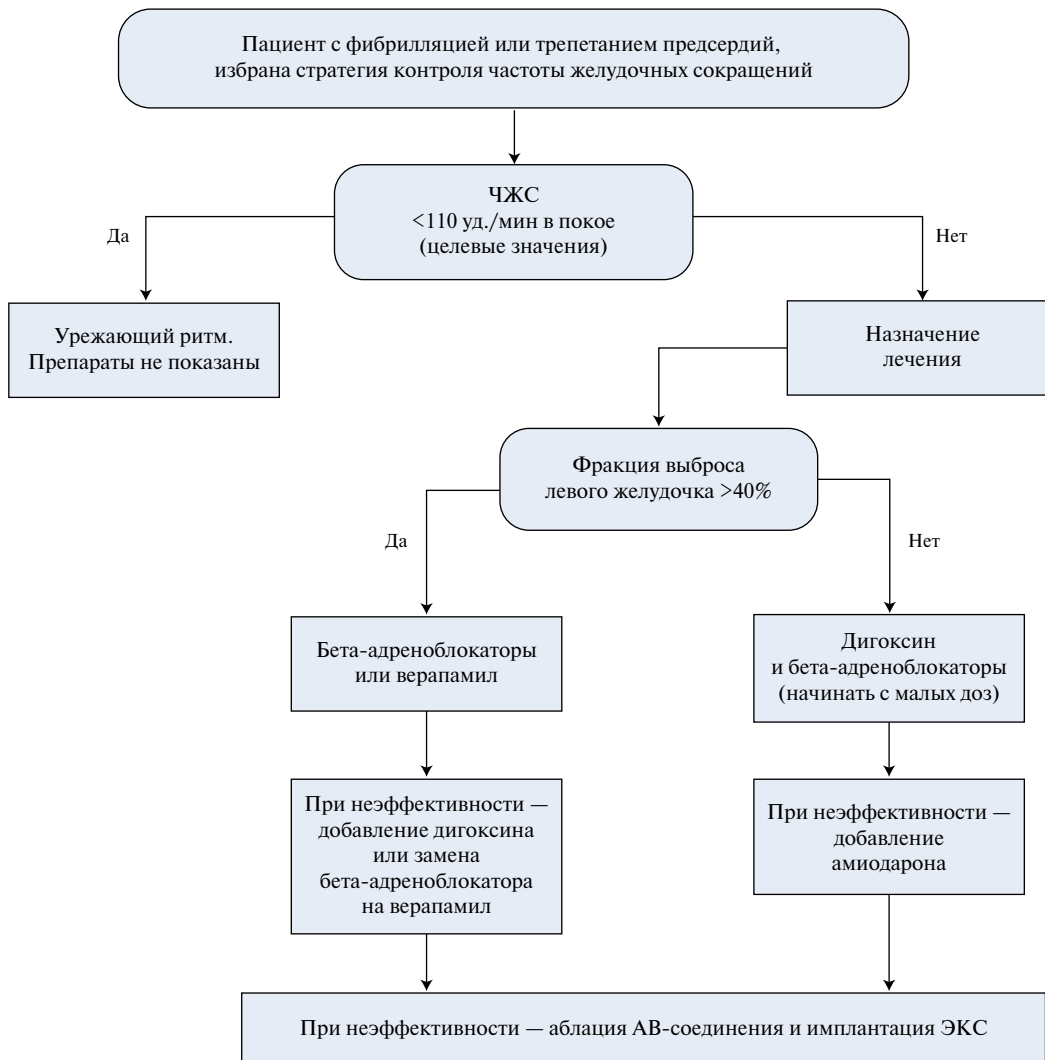
Примечание: риск ишемических осложнений высокий у пациентов с ОКС, тромбозом стента на фоне адекватной терапии в анамнезе, а также при наличии особенностей коронарной анатомии и проведенной процедуры ЧКВ, которые могут увеличивать риск инфаркта миокарда.

Для оценки риска кровотечений могут использоваться шкалы HAS-BLED и ABC.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ОАК — пероральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица П6

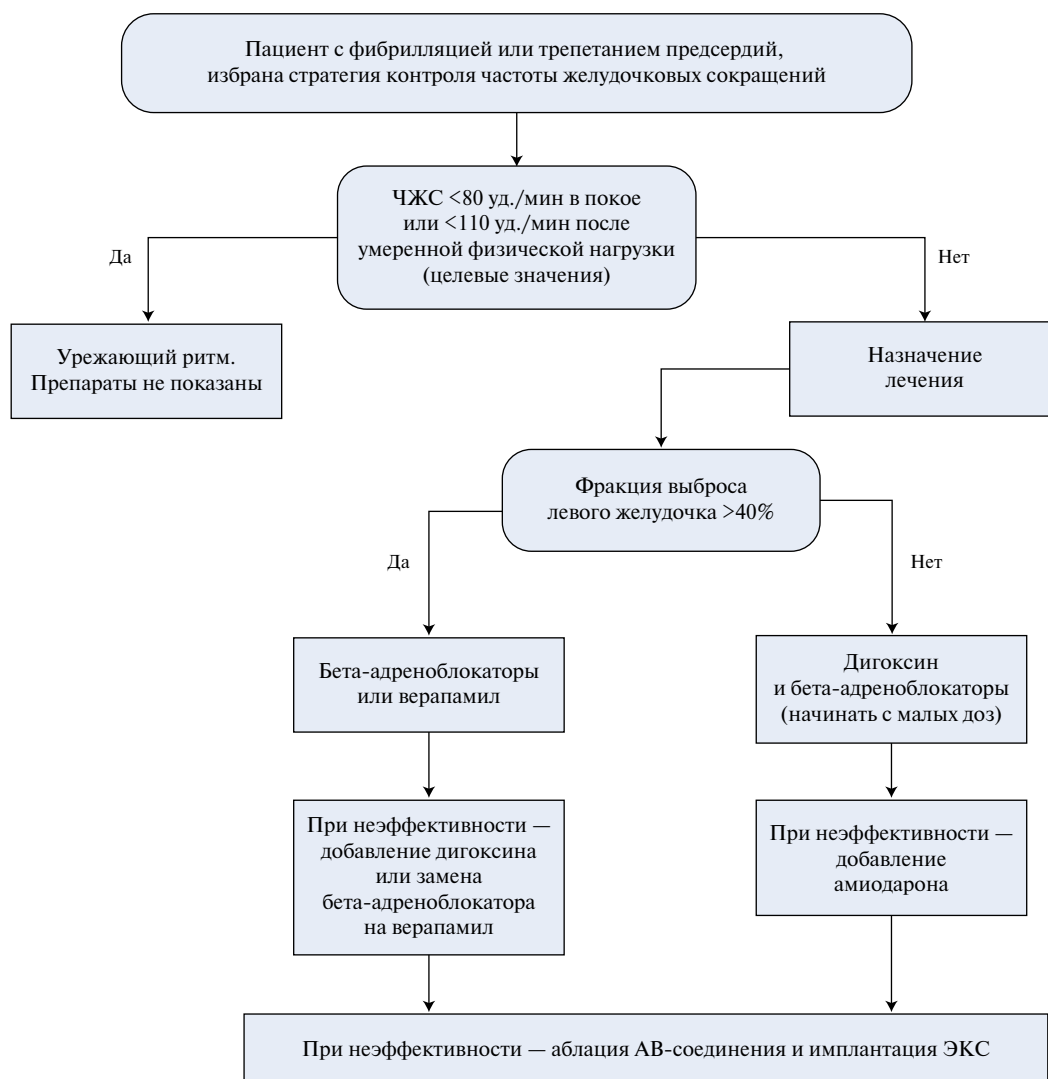
**Алгоритм длительного контроля частоты желудочковых сокращений
при БЕССИМПТОМНОЙ ФП**



Сокращения: АВ — атриовентрикулярное, ЧЖС — частота желудочковых сокращений, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Таблица П7

**Алгоритм длительного контроля частоты желудочковых сокращений
при СИМПТОМНОЙ ФП или ТП**



Сокращения: АВ — атриовентрикулярное, ЧЖС — частота желудочковых сокращений, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Таблица П8

Алгоритм купирования пароксизма ФП или ТП

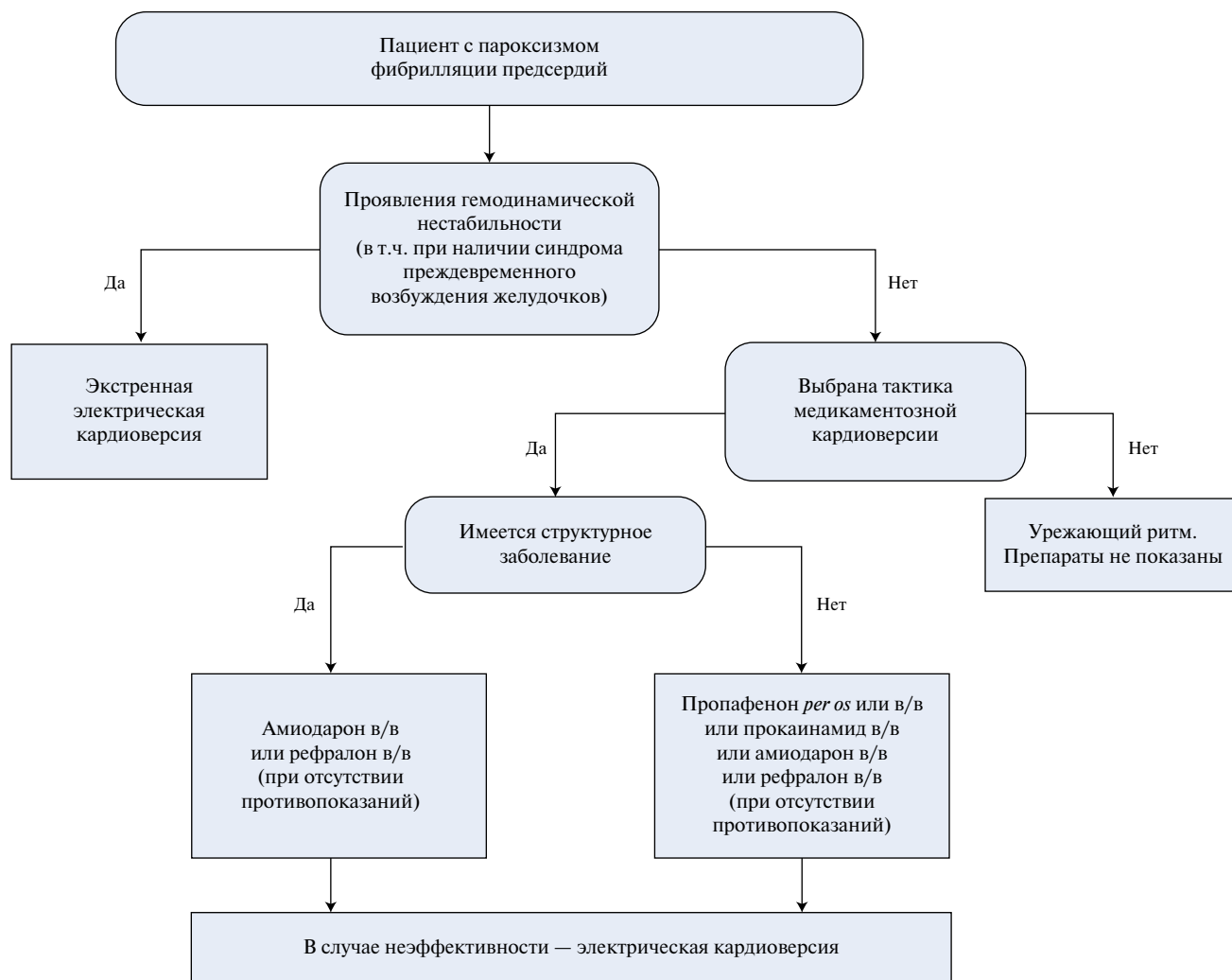
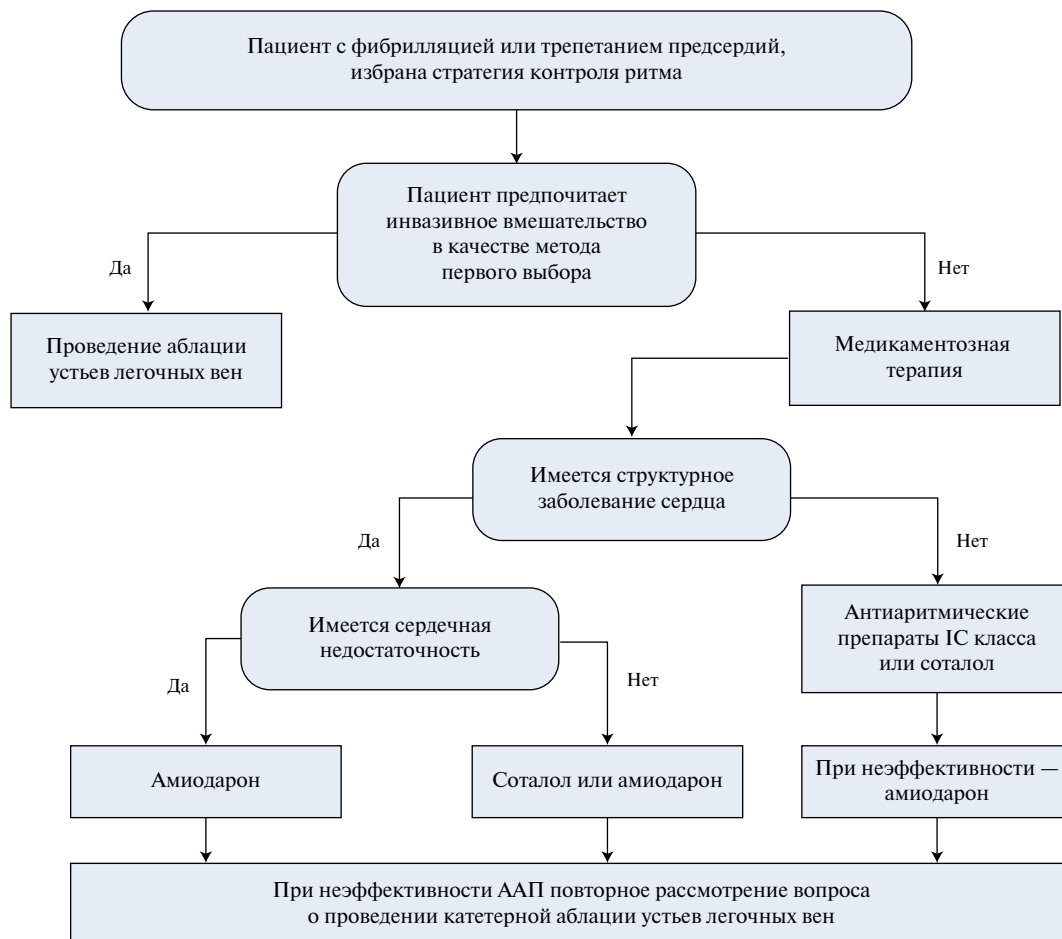


Таблица П9

Алгоритм профилактики рецидивов ФП или ТП



Сокращение: ААП — антиаритмический препарат.

Таблица П10

Алгоритм назначения антикоагулянтов при сопутствующей патологии

Показатель		Рекомендуемый препарат
Наличие беременности		В
ФП при наличии механического клапана		В
Наличие хронической болезни почек	СКФ >30 мл/мин	В Д — 150 мг 2 раза/сут., А — 5 мг 2 раза/сут., Р — 15 мг в сут.
	СКФ >15-30 мл/мин	В А — 2,5 мг 2 раза/сут., Р — 15 мг в сут.
	СКФ <15 мл/мин	В
Наличие печеночной недостаточности	Чайлд-Пью А	Д, Р, А, В
	Чайлд-Пью В	Д, А, В
	Чайлд-Пью С	В с осторожностью под строгим контролем МНО
Возраст пациента	<18 лет	В
	18-80 лет	В, Д, Р, А
	>80 лет	В, Р — 20 мг в сут., А — 5 мг 2 раза/сут., Д — 110 мг 2 раза/сут.
	Для апиксабана — если 2 из 3: возраст >80 лет, масса тела <60 кг, креатинин >1,5 мг/дл (133 мкмоль/л)	В, А — 2,5 мг 2 раза/сут.
Примеры лекарственных взаимодействий	Карбамазепин**	В
	Верапамил**	Д в дозе 110 мг в сут. с осторожностью при патологии почек
	Кетоконазол**	В
	Зверобоя трава	В
	Амиодарон**	Д, Р, А с осторожностью при патологии почек
	Кларитромицин**	Д, Р, А с осторожностью при патологии почек
	Фенобарбитал**	Д, Р с осторожностью
	Дилтиазем	Д, Р, А с осторожностью при патологии почек
	Ранолазин**	Д, Р, А с осторожностью при патологии почек
	Фелодипин**	Д, Р, А с осторожностью при патологии почек
	Азитромицин**	Д, Р, А с осторожностью при патологии почек
	Ритонавир**	В
Наличие аллергической реакции на предшествующий прием	Дабигатрана этексилат**	Р, А, В
	Ривароксабан**	Д, А, В
	Апиксабан**	Д, Р, В

Сокращения: А — апиксабан, В — варфарин**, Д — дабигатрана этексилат**, МНО — международное нормализованное отношение, Р — ривароксабан, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий.

Приложение В. Информация для пациентов

Фибрилляция и трепетание предсердий (ФП/ТП) — нарушения ритма сердца, характеризующиеся нерегулярностью электрической активности предсердий. Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на ощущение нерегулярного или учащенного сердцебиения, возможно, сопровождающееся чувством нехватки воздуха, утомляемостью и дискомфортом за грудиной. В случаях, когда эти ощущения недавно появились, участились или прогрессировали, необходимо срочно обратиться за медицинской помощью (оптимально — вызвать бригаду скорой медицинской помощи). Нерегулярность сердечных сокращений приводит к изменению тока крови, что, в свою очередь, может привести к образованию кровяных сгустков (тромбов) в предсердиях. Миграция тромбов с током крови в сосуды, кровоснабжающие головной мозг, приводит к развитию ишемического инсульта. Риск развития инсульта у пациентов с ФП/ТП в пять раз выше по сравнению с другими пациентами того же возраста без аритмии. Ключевыми факторами предотвращения развития такого рода осложнений являются своевременное выявление аритмии и назначение адекватной медикаментозной терапии.

С целью уменьшения рисков развития ишемического инсульта по решению врача пациенту может быть рекомендована терапия препаратами, способствующими разжижению крови, — антикоагулянтами. Согласно механизму действия данные препараты блокируют один из ферментов свертывающей системы крови и предотвращают образование тромба на самой ранней стадии.

В зависимости от формы аритмии пациентом и лечащим врачом может быть выбрана наиболее предпочтительная тактика лечения ФП/ТП: контроль ритма (прием препаратов, предотвращающих развитие приступов аритмии) или контроль частоты сердечных сокращений. При выборе последней индивидуально подбирается доза препарата, способствующая уменьшению частоты сердечных сокращений.

При неэффективности медикаментозной терапии широкое применение получили так называемые малоинвазивные хирургические техники лечения пациентов с ФП/ТП — радиочастотная или криобаллонная катетерная абляция, т.е. вмешательство, направленное на разрушение очагов, генерирующих “неправильные” электрические импульсы в предсердиях.

Вне зависимости от выбранной тактики лечения ежедневный регулярный прием антикоагулянтных и антиаритмических препаратов по показаниям является обязательным условием успешного лечения больных с ФП и ТП.

Приложение Г1. Справочная информация

Таблица П1

Модифицированная шкала EHRA

Класс EHRA	Проявления	Описание
I	Симптомов нет	ФП не вызывает симптомов
IIa	Легкие симптомы	Нормальная повседневная деятельность не нарушается от симптомов, связанных с ФП
IIb	Средневыраженная симптоматика	Ощущения, связанные с ФП, беспокоят пациента, но нормальная повседневная деятельность не нарушается
III	Выраженная симптоматика	Нормальная повседневная активность нарушается из-за симптомов, вызванных ФП
IV	Инвалидизирующие симптомы	Нормальная повседневная активность невозможна

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

Приложение Г2. Справочная информация

Таблица П1

ФР инсульта и СЭ у больных ФП
и их значимость в баллах (шкала CHA₂DS₂-VASc)

Факторы риска	Баллы
С — хроническая сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка	1
Н — артериальная гипертония	1
А — возраст ≥75 лет	2
Д — диабет	1
С — ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе	2
VASc — сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Таблица П2

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Буква*	Клиническая характеристика#	Число баллов
Н	Гипертония	1
А	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
С	Инсульт	1
В	Кровотечение	1
Л	Лабильное МНО	1
Е	Возраст >65 лет	1
Д	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
Максимум 9 баллов		

Примечание: * — первые буквы английских названий. Н — гипертония, систолическое АД >160 мм рт.ст. А — нарушение функции почек или печени: диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ≥200 мкмоль/л; хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.). С — инсульт в анамнезе. В — кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д. Л — лабильное МНО: нестабильное/высокое МНО или <60% измерений МНО в пределах целевого диапазона. Е — возраст старше 65 лет. Д — лекарства/алкоголь, сопутствующий прием антитромбоцитарных, нестероидных противовоспалительных средств или злоупотребление алкоголем.

Сокращения: АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, МНО — международное нормализованное отношение.

Таблица ПЗ

ФР риска кровотечений у больных ФП, получающих антикоагулянты

Модифицируемые ФР
Артериальная гипертензия (особенно если САД >160 мм рт.ст.)
Лабильное МНО или время пребывания МНО в целевом диапазоне <60% (для принимающих АВК)
Сопутствующий прием препаратов, повышающих риск кровотечения (ингибиторы агрегации тромбоцитов или НПВС)
Злоупотребление алкоголем (≥8 порций в нед.)*
Частично модифицируемые ФР
Анемия
Нарушенная функция почек
Нарушенная функция печени
Снижение числа тромбоцитов или нарушение их функции
Немодифицируемые ФР
Возраст (>65 лет), (≥75 лет)*
Большое кровотечение в анамнезе
Инсульт в анамнезе
Почечная патология, требующая диализа, либо трансплантация почки
Цирроз печени
Злокачественное новообразование
Генетические факторы
Биомаркеры — ФР кровотечений
Высокочувствительный тропонин
Фактор роста и дифференцировки 15
Уровень креатинина сыворотки/расчетное значение КК

Примечание: * — для расчета количества единиц алкоголя в конкретном напитке нужно умножить объем напитка в литрах на его крепость, а затем умножить полученный результат на удельный вес алкоголя, т.е. на 0,789 (соотношение между плотностью алкоголя и плотностью воды).

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, КК — клиренс креатинина, МНО — международное нормализованное отношение, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, САД — систолическое артериальное давление, ФР — факторы риска.

Таблица П4

Алгоритм подбора дозы варфарина (таблетки по 2,5 мг)**

Первые 2-3 дня — 2 табл. (5 мг) однократно в одно и то же время		
3-4 день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 1,5-2,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня
	МНО ≥2,0	Пропустить 1-2 приема варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0-2,5 в дозе 1 табл. Контроль МНО через 1-2 дня
	МНО >3,0	Пропустить 2 приема варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0-2,5 в дозе 1/2 табл. Контроль МНО через 1-2 дня
5-6 день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 табл. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 2,0-2,5	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 2,5-3,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня
	МНО >3,0	Пропустить 1-2 приема варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0-2,5 в дозе 1 табл. Контроль МНО через 1-2 дня
7-8 день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 табл. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 2,0-3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня
	МНО >3,0	Пропустить 1-2 приема варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0-2,5. Уменьшить дозу на 1/2 табл. Контроль МНО через 1-2 дня
В дальнейшем контроль МНО 1 раз в 2-3 дня с использованием алгоритма 7-8 дней		

Сокращение: МНО — международное нормализованное отношение.

Таблица П5

Лечебные дозы гепарина натрия, эноксапарина натрия**
и надропарина кальция, используемые у больных ФП**

	Гепарин натрия**	Эноксапарин натрия**	#Надропарин кальция
Стандартная доза	80 МЕ/кг болюс + инфузия 18 МЕ/кг/ч	1 мг/кг п/к каждые 12 ч	86 анти-Ха МЕ/кг п/к каждые 12 ч
			вес больного <50 кг 3800 анти-Ха МЕ каждые 12 ч
			вес больного 50-59 кг 4750 анти-Ха МЕ каждые 12 ч
			вес больного 60-69 кг 5700 анти-Ха МЕ каждые 12 ч
			вес больного 70-79 кг 6650 анти-Ха МЕ каждые 12 ч
			вес больного 80-89 кг 7600 анти-Ха МЕ каждые 12 ч
			вес больного ≥90 кг 8550 анти-Ха МЕ каждые 12 ч
Модификация при почечной недостаточности	не требуется	при величине КК 15-29 мл/мин доза составляет 1 мг/кг подкожно каждые 24 ч	при величине КК ≥30 и <50 мл/мин рекомендовано снижение дозы на 25-33%
		не рекомендовано при величине КК <15 мл/мин	не рекомендовано при величине КК <30 мл/мин
Ожирение (индекс массы тела >40 кг/м ² или вес >120 кг)	максимальный болюс 5000 МЕ	при величине КК ≥30 мл/мин доза составляет 0,7-0,8 мг/кг п/к каждые 12 ч	наблюдения ограничены больными, имеющими индекс массы тела <30 кг/м ²
		при величине КК <30 мл/мин или диализе доза составляет 0,7-0,8 мг/кг п/к каждые 24 ч	
		не рекомендовано при весе >150 кг	

Сокращения: КК — клиренс креатинина, п/к — подкожно.

Таблица П6

**Определение типа кровотечений,
предусмотренное регистром GARFIELD-AF**

Большие геморрагические осложнения	Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из нижеперечисленного: • снижением гемоглобина на ≥2 г/дл • потребностью в гемотрансфузии ≥2 доз крови • имеющее клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное) • фатальное
Небольшие клинически значимые геморрагические осложнения	Явное кровотечение, не достигшее критериев “большого”, но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента
Малые геморрагические осложнения	Все другие кровотечения, не соответствующие критериям “больших” и “небольших клинически значимых”

Таблица П7

Показатели, которые целесообразно оценить перед введением препарата для прекращения действия ПОАК

Время последнего приема антикоагулянта и КК			
Пациенту с КК >60 мл/мин целесообразно вводить антагонист в течение 24 ч от момента приема ПОАК. У пациента с КК <30 мл/мин и продолжающимся кровотечением антагонист может быть введен и позднее			
Коагулологические показатели			
	Дабигатрана этексилат**	Аликсабан**	Ривароксабан**
Специфические показатели коагулограммы, позволяющие оценить антикоагулянтный эффект ПОАК (должны быть откалиброваны для каждого препарата)	Разбавленное ТВ Экариновое время свертывания	Активность анти-Ха	
Неспецифические показатели (результаты могут сильно зависеть от приборов и реактивов, ориентироваться на них можно лишь косвенно)	Удлинняет АЧТВ, ТВ в большей степени, чем ПВ. ТВ — самый чувствительный показатель Нормальное ТВ — дабигатрана этексилат** не действует; нормальное АЧТВ (чувствительный тест) — маловероятно, что дабигатрана этексилат** является причиной кровотечения	Практически не влияет на ПВ и АЧТВ Нормальные базовые коагулологические показатели не исключают значительного эффекта препарата	Ривароксабан удлинняет ПВ больше, чем АЧТВ, не влияет на ТВ
Концентрация антикоагулянта в плазме			
При серьезном кровотечении антидот следует вводить при концентрации препарата >50 нг/мл. Перед экстренным хирургическим вмешательством с высоким риском кровотечения антидот следует вводить при концентрации препарата >30 нг/мл. Важно знать время последнего приема ПОАК (чтобы прогнозировать, будет ли концентрация лекарства в дальнейшем расти или падать).			

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбиновое время, КК — клиренс креатинина, ПВ — протромбиновое время, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, ТВ — тромбиновое время.

Таблица П8

Классификация плановых инвазивных вмешательств по риску развития кровотечений

Вмешательства с минимальным риском кровотечений
Стоматологические процедуры: Удаление 1-3 зубов Вмешательства по поводу парадонтоза Вскрытие абсцесса Установка импланта
Операции по поводу катаракты и глаукомы
Эндоскопические исследования без биопсии и резекции
Поверхностные вмешательства (вскрытие абсцессов, удаление небольших образований на коже и т.п.)
Вмешательства с низким риском кровотечений (редко возникают и/или имеют малую клиническую значимость)
Эндоскопические исследования с биопсией
Биопсия мочевого пузыря или простаты
Электрофизиологическое исследование или катетерная абляция (кроме некоторых сложных процедур, см. ниже)
Ангиография (не коронарных артерий)
Имплантация электрокардиостимулятора*** или кардиовертера-дефибриллятора*** (кроме технически сложных процедур, обусловленных, например, врожденными пороками сердца и сосудов)
Вмешательства с высоким риском кровотечений (обусловленным большой частотой или клинической значимостью)
Сложное эндоскопическое исследование с дополнительными вмешательствами (полипэктомия, сфинктеротомия и т.п.)
Спинальная или эпидуральная анестезия, люмбальная пункция
Торакальная хирургия
Абдоминальная хирургия
Большие ортопедические операции
Биопсия печени
Трансуретральная резекция простаты
Биопсия почек
Экстакорпоральная ударноволновая литотрипсия
Вмешательства с высоким риском кровотечений и повышенным риском ТЭО
Сложная катетерная абляция в левых полостях сердца (изоляция устьев легочных вен, некоторые виды абляции по поводу желудочковой тахикардии)

Сокращение: ТЭО — тромбозмобилические осложнения.

Таблица П9

**Расшифровка аббревиатур шкал
оценки риска кровотечений**

Шкала ABC (возраст, анамнез кровотечений, биомаркеры) [39].
Шкала HEMORR2HAGES (нарушение функции печени/почек, алкоголь, онкология, пожилой возраст, тромбоцитопения, повторные кровотечения, артериальная гипертензия, инсульт в анамнезе, анемия, генетика для варфарина, риск падения) [38].
Шкала ATRIA (анемия, тяжелое нарушение функции почек, пожилой возраст, кровотечение в анамнезе, артериальная гипертензия) [526].
Шкала (анемия, возраст >74 лет, анамнез кровотечений, СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , прием антиагрегантов) [527].

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица П10

**Рекомендации по периоду отмены ПОАК
при плановых инвазивных/хирургических вмешательствах**

	Дабигатрана этексилат**		Ривароксабан**		Апиксабан**	
Риск кровотечений	Низкий/ стандартный риск	Высокий риск кровотечения/ большая хирургия	Низкий/ стандартный риск	Высокий риск кровотечения/ большая хирургия	Низкий/ стандартный риск	Высокий риск кровотечения/большая хирургия
КК ≥80 мл/мин	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
КК 50-80 мл/мин	≥36 ч	≥72 ч	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
КК 30-50 мл/мин	≥48 ч	≥96 ч	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
КК 15-30 мл/мин	не показан	не показан	≥36 ч	≥48 ч	≥36 ч	≥48 ч
КК <15 мл/мин			не показан		не показан	

Сокращение: КК — клиренс креатинина.

Таблица П11

**Индекс SAMeT₂R₂,
предназначенный для прогнозирования возможности удержания МНО
в терапевтическом диапазоне**

Критерий	Количество баллов	Комментарий
Пол (Sex) — женский	1	
Возраст (Age) <60 лет	1	
Сопутствующая патология (Medical history) — >2 сопутствующих заболеваний (АГ, СД, ИБС, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, ХСН, инсульт в анамнезе, заболевания печени/почек)	1	
Лекарственные препараты, с которыми взаимодействует варфарин** (Treatment)	1	Например, амиодарон**
Курение (Tobacco)	2	Текущий статус
Раса (Race) — не европеоид	2	В первую очередь азиатско-тихоокеанская
	Всего: 8	

Примечание: в случае если число баллов по этой шкале не превышает 2, можно ожидать устойчивого МНО и хорошего клинического эффекта от приема варфарина**. Если число баллов >2, предпочтительно назначать один из препаратов группы ПОАК.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица П12

Рекомендуемая частота проведения обязательных анализов крови с определением уровня гемоглобина, почечной и печеночной функции у пациентов, длительно получающих ПОАК

1 раз в год	У всех пациентов, кроме перечисленных ниже
1 раз в 6 мес.	Пациенты 75 лет и старше, особенно больные со старческой астенией
1 раз в N мес.	N=клиренс креатинина/10 (применимо, если клиренс креатинина <60 мл/мин)
По потребности	Дополнительное проведение анализов, если какое-либо интеркуррентное заболевание могло повлиять на почечную или печеночную функцию

Таблица П13

Дозировки и схемы применения препаратов для контроля ЧСС при ФП и ТП при пероральном приеме

Препарат	Дозировка и схема приема
β-АБ	
Атенолол**	25-100 мг 1 раз/сут.
#Бисопролол**	1,25-20 мг в сут. в 1-2 приема (максимальная суточная доза 20 мг)
#Карведилол**	3,125-50 мг 1-2 раза/сут.
Метопролол**	100-200 мг в сут. (кратность приема в зависимости от формы препарата)
#Небиволол	2,5-10 мг 1 раз/сут. или разделить дозу
Пропранолол**	10-40 мг 3 раза/сут.
Селективные блокаторы кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце	
Верапамил**	40-120 мг 3 раза/сут. (120-480 мг при пролонгированной форме 1 раз/сут.)
Дилтиазем	60 мг 3 раза/сут. до общей дозировки 360 мг (120-360 мг в пролонгированной форме 1 раз/сут.)
Сердечные гликозиды	
Дигоксин** ¹	0,125-0,5 мг 1 раз/сут.
Особые показания	
Амиодарон** ²	200 мг 1 раз/сут.

Примечание: ¹ — индивидуальная доза дигоксина определяется оптимальной концентрацией препарата в сыворотке крови (0,5-0,9 нг/мл), обеспечивающей наилучшее соотношение эффективности и безопасности; ² — препарат может быть назначен при неэффективности или невозможности применения β-АБ, антагонистов кальция и дигоксина.

Сокращение: β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Таблица П14

Дозировки и схемы применения препаратов для контроля ЧСС при ФП и ТП при в/в

Препарат	Дозировка и схема введения
β-АБ	
Метопролол**	2,5-10 мг в/в болюсно (при необходимости повторить)
Эсмолол	0,5 мг/кг в/в болюсно за 1 мин, затем 0,05 мкг/кг/мин в течение последующих 4 мин, поддерживающая доза — 0,05-0,25 мг/кг/мин
Селективные блокаторы кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце	
Верапамил**	2,5-10 мг в/в в течение 5 мин (при необходимости повторить)
Сердечные гликозиды	
Дигоксин**	0,5 мг в/в болюсно, при необходимости повторить (до 1,5 мг за 24 ч)
Особые показания	
Амиодарон**	5 мг/кг в течение 15 мин, при необходимости — поддерживающая доза 50 мг/ч. Предпочтительно вводить через центральный венозный катетер

Сокращение: в/в — внутривенное введение, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Таблица П15

Дозировки и схемы применения ААП для медикаментозной кардиоверсии при ФП или ТП

Препарат	Способ введения	Дозировка и схема введения	Основные противопоказания и меры предосторожности	Изменения на ЭКГ, являющиеся основанием для снижения дозы или отмены
Класс IA ¹				
Прокаинамид**	В/в	500-1000 мг однократно в/в медленно (20-30 мг/мин)	Замедляет АВ- и внутрижелудочковую проводимость, вызывает гипотонию, может вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа torsades de pontes, фибрилляцию желудочков, асистолию	АВ-блокада 2-й и 3-й степени, увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной, интервал QT >500 мс
Класс IC ¹				
Пропафенон**	В/в	1,5-2 мг/кг в течение 10 мин. При отсутствии терапевтического эффекта данную дозу можно ввести повторно через 90-120 мин через 1-2 ч; максимальная суточная доза составляет 560 мг	Гипотония, ТП с проведением 1:1, удлинение QRS на ЭКГ (умеренно). Избегать у пациентов с ИБС, ХСН, структурной патологией сердца, дисфункцией ЛЖ	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной
	#Пероральный	450-600 мг одномоментно		
Класс III ¹				
Амиодарон**	В/в предпочтительно через центральный венозный катетер	5-7 мг/кг в течение 1-2 ч. Затем 50 мг/ч вплоть до максимальной дозы — 1000-1200 мг в течение 24 ч	Флебиты, гипотензия, брадикардия/ АВ-блокады. Поздняя конверсия в синусовый ритм (8-12 ч). Применять осторожно в сочетании со средствами, удлиняющими QT, при СН. Следует снизить дозы антагонистов витамина кидигоксина	Интервал QT >500 мс
4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид	В/в	Перед применением препарат необходимо развести в 20 мл 0,9%-ного физраствора. Препарат вводится в виде трех последовательных этапов: 1. введение в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела, в/в в течение 2-3 мин; 2. при отсутствии эффекта (восстановление синусового ритма не произошло) через 15 мин повторное в/в в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата — 20 мкг/кг массы тела); 3. при отсутствии эффекта (восстановление синусового ритма не произошло) через 15 мин повторное в/в в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (максимальная суммарная доза препарата — 30 мкг/кг массы тела)	Введение препарата должно производиться в условиях палаты интенсивной терапии с последующим пребыванием в ней для непрерывного мониторингирования ЭКГ с целью своевременного выявления возможных желудочковых аритмий и динамического измерения интервала QT, QTс вплоть до нормализации этих показателей или до 24 ч	Введение препарата прекращается на любом из этапов в случае: — восстановления синусового ритма; — урежения ЧСС <50 уд./мин; — увеличения длительности интервала QT >500 мс; — развития проаритмических эффектов

Примечание: ¹ — по классификации E. Vaughan-Williams в модификации D. Harrison.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, в/в — внутривенное введение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ТП — трепетание предсердия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица П16

Пероральные ААП, используемые для поддержания синусового ритма у больных с ФП и ТП

Препарат	Дозировка	Основные противопоказания и меры предосторожности	Изменения на ЭКГ, являющиеся основанием для снижения дозы или отмены	Замедление АВ-проведения	Необходимая периодичность контроля ЭКГ на фоне лечения
Класс IC ¹					
Пропафенон**	150 мг 3-4 раза/сут. Максимальная суточная доза — 900 мг в 3 приема	Противопоказан при ИБС, ХСН, ФВ ЛЖ <40%, ГЛЖ >1,4 см. Соблюдать осторожность при нарушении СА- и АВ-проводимости, при почечной и печеночной недостаточности, бронхиальной астме	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Небольшое	Исходно, через 1 день, через 2-3 дня
Диэтиламинпропионил-этоксикарбонил-аминофенотиазин	50 мг 2-3 раза/сут.	Противопоказан при ИБС, ХСН, ФВ ЛЖ <40%, ГЛЖ >1,4 см. Соблюдать осторожность при нарушении СА- и АВ-проводимости	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Да	Исходно, через 1 день, через 2-3 дня
Лаптаконитина гидробромид**	25-50 мг 3 раза/сут.	Противопоказан при ИБС, ХСН, ФВ ЛЖ <40%, ГЛЖ >1,4 см. Соблюдать осторожность при нарушении СА- и АВ-проводимости	Увеличение длительности QRS >25% по сравнению с исходной	Небольшое	Исходно, через 1 день, через 2-3 дня
Класс III ¹					
Соталол**	По 80-160 мг 2 раза/сут.	Противопоказан при выраженной ГЛЖ, ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, бронхиальной астме, удлинении интервала QT, гипокалиемии, КК <50 мг/мл. Умеренная почечная дисфункция требует тщательной адаптации дозы	Интервал QT >500 мс. Удлинение интервала QT на 60 мс после начала терапии	Аналогично высоким дозам β-АБ	Исходно, через 1 день, через 2-3 дня
Амиодарон**	600 мг/сут. на 4 нед., 400 мг/сут. на 4 нед., затем по 200 мг/сут. длительно	Осторожно применять с препаратами, удлиняющими QT-интервал и у пациентов с нарушением функции СА-узла или АВ-узла. Повышенный риск миопатии при применении со статинами. Осторожность у пациентов с существующим заболеванием печени. Следует снизить дозы АВК и дигоксина. Тиреотоксикоз, гипотиреоз	Интервал QT >500 мс	Да	Исходно, через 1 нед., через 4 нед.

Примечание: ¹ — по классификации E. Vaughan-Williams в модификации D. Harrison.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АВ — атриовентрикулярный, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КК — клиренс креатинина, ЛЖ — левый желудочек, СА — синоатриальный, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Таблица П17

**Характеристика ААП для поддержания
синусового ритма при ФП и ХБП**

Препарат	Связывание с белками	Элиминация	Диализуемость	Дозирование в ХБП	Особые соображения при ХБП
Пропафенон**	95%	38-50% выводится с мочой в виде активных метаболитов (1% без изменений)	Нет	Рекомендуется тщательный мониторинг (поступление в больницу при прогрессирующей ХБП)	Не использовать при наличии значительного структурного заболевания сердца
Амиодарон**	99%	Нет почечной элиминации	Нет	Нет требований к дозировке; взаимодействие со многими препаратами	
Соталол**	Не связывается с белками	70% из организма без изменений в моче	Назначить поддерживающую дозу после ГД или добавить 80 мг после ГД	Относительное противопоказание с учетом риска проаритмических эффектов; в редких и отдельных случаях доза должна быть уменьшена вдвое или уменьшена до четверти при ХБП	Относительное противопоказание ввиду риска проаритмических эффектов

Сокращения: ГД — гемодиализ, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица П18

**Характеристики ААП
для контроля частоты при ХБП**

Препарат	Связывание с белками	Устранение	Диализуемость	Дозирование в ХБП
Атенолол**	5%	Из организма без изменений в моче	Да	Может потребоваться уменьшить дозу
Пропранолол**	>90%	Печеночный метаболизм	Нет	Креатинин сыворотки может увеличиваться, но не требуется корректировка дозы
Бисопролол**	30%	50% из организма без изменений в моче	Нет	Доза, возможно, должна быть уменьшена при тяжелой ХБП
Метопролол**	12%	Печеночный метаболизм	Да	Снижение дозы не требуется
Карведилол**	99%	В основном печеночным и 16% — почечным путем	Нет	Конкретные рекомендации по корректировке дозы при почечной недостаточности отсутствуют
Верапамил**	90%	70% выводится с мочой и 16% с калом	Нет	Снижение дозы на 20-25%, если КК <10 мл/мин, не очищается гемодиализом
Дилтиазем	70-80%	2-4% неизмененного препарата выводится с мочой	Нет	Использовать с осторожностью
Дигоксин**	20-30%	Основной путь элиминации — почечный (тесно коррелирующий с СКФ) с 25-28% элиминации не почечными путями	Нет	Требуется адаптация дозировки, мониторинг сыворотки уровня дигоксина

Сокращения: КК — клиренс креатинина, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.



ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного
совета

Шляхто
Евгений Владимирович



Главный
редактор

Дупляков
Дмитрий Викторович





↓ 26%

Снижает риск
СС смерти
и госпитализаций
по поводу СН^{*,3}

**ВКЛЮЧЕН
В РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ХСН²**



**включен в ЖНВЛП⁴
и ОНЛС⁵**

[illegible]

Ссылка на полную инструкцию: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсита® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014
ХНfHb – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС – сердечно-сосудистый; СН – сердечная недостаточность.

* Включая неотложные обращения по причине СН. * Снижение относительного риска смерти и смерти от всех причин в группе дапаглитозина по сравнению с плацебо в исследовании DAPA-HF.

2. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf (дата обращения 04.05.2021)

3. McMurray JJV et al., *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.

4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения

5. Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз». 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, 30 этаж. Дата окончания: 05.05.2023. Тел.: +7 (495) 796-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
 RU-RU-10248. Дата одобрения: 05.05.2023. Дата истечения: 05.05.2023.

AstraZeneca 