

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.М.Медведев, Ю.В.Шубик, С.М.Яшин,
А.Б.Ванштейн, Я.Ю.Думпис, О.Лондоно, А.Е.Ривин

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПРОБЫ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ В ОЦЕНКЕ ГЕНЕЗА НЕПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ

Северо-западный центр диагностики и лечения аритмий при Санкт-Петербургской Государственной Медицинской Академии им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени акад. И.П.Павлова

Рассматривается возможность использования медикаментозных проб с медленным внутривенным введением аденозинтрифосфата в оценке морфологического субстрата и электрофизиологических механизмов непароксизмальных желудочковых аритмий

Ключевые слова: аденозинтрифосфат, аритмогенная дисплазия правого желудочка, желудочковая экстрасистолия, холтеровское мониторирование, радиочастотная катетерная абляция

The potentialities of the use of medicamental tests with low intravenous administration of adenosine triphosphate for assessment of morphology and electrophysiological mechanisms of non-paroxysmal ventricular tachycardias are considered.

Key Words: adenosine triphosphate, arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle, ventricular premature beats, Holter monitoring, radiofrequency catheter ablation

Термин непароксизмальные желудочковые аритмии (НПЖА) появился в клинической практике сравнительно недавно. Очевидно, что его введение преследовало цель выделить среди желудочковых аритмий (ЖА) некоторую совокупность, имеющую непароксизмальный характер. В первую очередь это относится к частой желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), научный интерес к которой возродился в последние годы. Это связано с тем, что если подходы к лечению пароксизмальных наджелудочковых и желудочковых тахикардий (НЖТ и ЖТ) уже сформированы и, как правило, предполагают выполнение радиочастотной катетерной абляции (РЧКА) или (в случае некоторых ЖТ) использование имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов, то единых представлений о лечении НПЖА в настоящее время пока не сформировано. Имеются лишь единичные публикации, посвященные применению РЧКА для лечения этих аритмий [3, 11, 18].

Существовавшая ранее практика назначения больным с ЖЭ антиаритмической терапии (ААТ) без учета этиологии и электрофизиологических (ЭФ) механизмов НПЖА, без адекватного контроля ее эффективности и безопасности, в эпоху доказательной медицины уходит в прошлое. В настоящее время в основе лечебной тактики в отношении НПЖА лежит оценка наличия или отсутствия органической патологии сердца, ее характера, сопутствующей экстракардиальной патологии, особенностей НПЖА (количественные, электрокардиографические характеристики, течение и т.д.), ее клинического значения (влияние на гемодинамику и размеры сердца, субъективная переносимость, снижение качества жизни).

Оценка морфологического субстрата НПЖА (как и ЖТ) предполагает подтверждение или исключение наличия ишемической болезни сердца, постмиокардитического кардиосклероза, врожденных и приобретенных пороков сердца, кардиомиопатий, аритмогенной дис-

плазии правого желудочка (АДПЖ), синдромов удлиненного интервала QT и Бругада. Это возможно при проведении комплексного обследования с применением электрокардиографии (ЭКГ), холтеровского мониторирования (ХМ), нагрузочных и фармакологических проб, эхокардиографии (ЭхоКГ), коронароангиографии (КАГ), вентрикулографии, магниторезонансной томографии, специальных иммунологических методов и, в ряде случаев, биопсии миокарда. Только столь полное обследование позволяет исключить наличие органической патологии сердца и, в отсутствие значимой экстракардиальной патологии, расценить НПЖА как идиопатические.

При анализе собственно НПЖА оценивают их качественные и количественные характеристики. Учитывают локализацию источника НПЖА, их мономорфность и монотопность (полиморфность и политопность), наличие наряду с одиночными, парных и групповых ЖЭ, аллоритмий, неустойчивых и пароксизмальных ЖТ. Важное значение могут иметь колебания предэктопического интервала (особенно наличие ранних ЖЭ), частота следования ЖЭ в группах, частота и продолжительность ЖТ, выраженность постэкстрасистолических пауз.

Количественный анализ НПЖА предполагает оценку числа эктопических комплексов в целом, одиночных, парных групповых ЖЭ, а также неустойчивых и пароксизмальных ЖТ за сутки и за весь период наблюдения (при многосуточном ХМ), их среднего, минимального и максимального количества в единицу времени (в час, в минуту, возможно использование иных временных интервалов) отдельно для периодов сна и бодрствования. Желательно также оценивать динамику числа НПЖА при физических и иных нагрузках. На основании полученных данных производят оценку характера распределения НПЖА в течение суток как дневного или ночного (при наличии достоверного преобладания аритмий днем или ночью). При отсутствии значимых различий в количе-

стве НПЖА между днем и ночью характер распределения оценивают как равномерный, а при выраженных бессистемных колебаниях числа аритмий от минуты к минуте - как хаотический. При проведении многосуточного ХМ изучают постоянство характера распределения НПЖА от суток к суткам.

НПЖА, как и ЖТ, могут быть обусловлены наличием одного из трех ЭФ механизмов - повторного входа возбуждения (re-entry), автоматической или триггерной фокусной активности [4, 10, 15, 17, 19]. Хорошо известны способы идентификации указанных ЭФ механизмов при ЖТ и ПНЖТ. Механизм re-entry верифицируется на основании феномена «вхождения» (entrainment). Такие тахикардии, как правило, вызываются и купируются с помощью электрокардиостимуляции (ЭКС), предсердные (ПТ) и ЖТ, обусловленные механизмом re-entry, в большинстве случаев резистентны к действию аденозина (Ад) и аденозинтрифосфата (АТФ), в отличие от атриовентрикулярных (АВ) реципрокных тахикардий. Триггерные ПТ и ЖТ, как правило, индуцируются и купируются с помощью ЭКС, чувствительны к действию Ад и АТФ, а также верапамила [6-10, 12-14]. Для индукции автоматических ПТ и ЖТ в большинстве случаев необходима инфузия изопроterenола, нередко в сочетании с частой ЭКС, их купирование возможно только при частой и сверхчастой ЭКС, Ад и АТФ, иногда, лишь на непродолжительное время прерывают автоматические ПТ и ЖТ [16].

К сожалению, использование подобных подходов при НПЖА, как правило, невозможно. Лишь в тех случаях, когда НПЖА сочетаются с устойчивыми ЖТ (с той же локализацией источника аритмии) можно предположить, что в их основе лежит единый ЭФ механизм, который может быть определен при индукции и купировании устойчивых ЖТ. Специальных подходов к оценке ЭФ механизмов НПЖА в доступной литературе (поиск в «Medline») мы не обнаружили. Оценка чувствительности этих аритмий к верапамилу и ряду антиаритмиков не позволяет надежно определить их ЭФ механизм. Проведение проб с быстрым внутривенным введением Ад или АТФ целесообразно только при устойчивых аллоритмиях, так как в иных случаях интерпретация их результатов невозможна. Впрочем, оценка изменения характера ЖЭ даже в случае устойчивых аллоритмий при болюсном введении Ад или АТФ весьма проблематична как из-за ультракороткого действия препаратов, так и из-за множества точек приложения их влияний (синусовый узел, АВ узел, миокард желудочков). Действию Ад и АТФ на уровне желудочков был посвящен ранее опубликованный обзор [2].

В ряде работ, посвященных изучению влияния Ад и АТФ на ЖТ были получены данные, о действии этих препаратов на ЖТ, обусловленные триггерной активностью, связанной с циклическим аденозинмонофосфатом. Считается, что такие аритмии, как правило, носят идиопатический характер, чаще возникают у молодых здоровых пациентов, нередко бывают связаны со значительными физическими нагрузками [6, 9, 13]. Это позволило нам предположить, что и НПЖА, выявляемые у молодых здоровых людей, могут быть обусловлены триггерной активностью и, следовательно, чувствительны к АТФ.

Ранее нами было проведено исследование, посвященное оценке влияния медленной внутривенной инфу-

зии Ад и АТФ на возможность индукции аконитиновых ЖА у мышей [1]. Было показано, что АТФ обладает протекторным действием в отношении указанных аритмий, причем продолжительность этого действия несопоставимо дольше тех эффектов, которые наблюдаются при быстром внутривенном введении АТФ. В то же время Ад не демонстрировал столь продолжительного действия, что позволило предположить, что оно связано с макроэргическими свойствами АТФ. Проведенное исследование позволило сформулировать гипотезу, согласно которой медленная внутривенная инфузия АТФ может быть использована при изучении НПЖА. Поскольку при АДПЖ НПЖА чаще обусловлены механизмом re-entry, а идиопатические желудочковые аритмии связаны преимущественно с триггерными механизмами, вероятно, результаты таких проб будут зависеть от наличия или отсутствия органических изменений сердца.

Поэтому целью настоящего исследования явилась оценка возможности применения проб с медленным внутривенным введением аденозинтрифосфата для прогнозирования наличия или отсутствия некоторых органических изменений сердца у больных с непароксизмальными желудочковыми аритмиями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 38 пациентов (по 19 мужчин и женщин) в возрасте от 12 до 65 лет (средний возраст $36,4 \pm 16,2$ года) страдающих НПЖА, у которых при ХМ ЭКГ за сутки регистрировалось не менее 10 000 преимущественно мономорфных желудочковых комплексов QRS-T. В исследование не включались пациенты с врожденными и приобретенными пороками сердца, кардиомиопатиями, постинфарктным кардиосклерозом, больные у которых при ХМ регистрировалась политопная ЖЭ, когда наряду с преобладающей формой ЖЭ регистрировалось более 100 ЖЭ иной формы (иных форм).

Всем пациентам проводилось общеклиническое исследование, включавшее регистрацию ЭКГ, многосуточное ХМ ЭКГ, эхокардиографию, сигналусредненную ЭКГ, лабораторные исследования. Части пациентов выполнены вентрикулография, ядерномагниторезонансная томография, эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭндоЭФИ) со стимуляционным и активационным картированием, с последующей катетерной радиочастотной аблацией источника НПЖА. Части пациентов в ходе ЭндоЭФИ выполнена биопсия миокарда.

У 18 пациентов в ходе обследования не было выявлено органической патологии сердца и сопутствующих заболеваний, которые могли послужить причиной нарушений ритма сердца, поэтому выявленные НПЖА были расценены как идиопатические. У 5 пациентов была верифицирована АДПЖ, диагноз устанавливался в соответствии с общепринятыми критериями. В 4 случаях НПЖА были связаны с миокардитическим кардиосклерозом, который в 2 случаях дополнительно был подтвержден при биопсии миокарда. У остальных 11 больных нарушения ритма сердца могли быть связаны с артериальной гипертензией II ст. (9 пациентов) и ишемической болезнью сердца (5 больных).

Перед проведением проб на безмедикаментозном фоне больным выполнялось многосуточное ХМ ЭКГ с

полной записью сигнала в трех отведениях (система «Кардиотехника», ЗАО «ИНКАРТ», Санкт-Петербург). При этом кроме количественной оценки НПЖА изучался характер распределения аритмий в течение суток, их симпато- или вагозависимость, воспроизводимость указанных показателей от суток к суткам. Для определения влияния двигательного режима на количественные характеристики НПЖА больным с симпатозависимыми НПЖА рекомендовали выполнение длительной ходьбы в привычном темпе, а пациентам с вагозависимыми аритмиями - длительное пребывание в состоянии покоя. Указанные пробы выполнялись в то время суток, в которое в дальнейшем планировалось оценивать результаты проб с медленным введением АТФ. В некоторых случаях для контроля двигательного режима пациента применялось ХМ ЭКГ с записью физической активности.

Пробы с внутривенным медленным введением АТФ проводились с помощью инфузатора на фоне ХМ ЭКГ при непрерывном визуальном контроле записываемого в носимый монитор электрокардиосигнала на дисплее компьютера. В период отработки методики в ходе проб дозу препарата увеличивали от 100 до 500 мг, при этом в течение суток пациенту выполнялась одна проба с медленным введением АТФ. Указанные дозы АТФ не превышали используемые в других областях медицины, например, для управляемой гипотензии в ходе оперативных вмешательств и были разрешены этическим комитетом. В дальнейшем, после получения данных о достаточной информативности проб с медленным внутривенным введением 200 мг АТФ, для проведения проб использовали только указанную дозировку препарата.

Пробы с медленным введением АТФ проводили с постепенным увеличением объемной скорости введения препарата. Инфузию, как правило, начинали со скорости 14 мл/час или 140 мг/час (что для пациента весом 70 кг соответствовало 33 мкг/кг/мин). Такая скорость инфузии (АТФ при медленном внутривенном введении действует как вазодиллятор) не вызывала существенных изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), у пациентов не возникало каких-либо субъективных ощущений. В дальнейшем скорость введения увеличивалась через каждые пять минут на 2 мл/час, на каждой ступени измеряли ЧСС и АД, в дальнейшем, при обработке записей анализировали показатели вариабельности сердечного ритма, если частая ЖЭ не препятствовала оценке соотношения симпатических и парасимпатических влияний.

При снижении АД более чем на 10 мм рт. ст. или при увеличении ЧСС более чем на 20 уд/мин, при появлении и усилении неприятных ощущений (тяжести в груди, чувства жара, головокружения, чувства нехватки воздуха и т.д.) скорость введения препарата снижали до хорошо переносимой. Изменений сегмента ST, которые могут развиваться при инфузии АТФ у больных ИБС, в нашем исследовании не отмечалось. При проведении проб с медленным введением АТФ скорость инфузии не превышала 20 мл/час. При проведении повторных проб введение АТФ начинали с максимальной переносимой скорости или со скорости 20 мл/час.

Результаты проб с медленным внутривенным введением АТФ оценивались при анализе данных ХМ ЭКГ. Определялись участки статистически достоверного снижения количества ЖЭ, которые выявлялись (по суточным графикам аритмий) как на фоне введения АТФ, так и после его окончания (в том числе в виде отсроченных реакций). Анализировались временные соотношения начала действия препарата с началом или окончанием его введения, оценивалась продолжительность его антиаритмического действия (ААД). Достоверность снижения количества ЖЭ на фоне и/или после введения АТФ определялась в сравнении с участками ритма такой же продолжительности: непосредственно предшествующим развитию аритмогенного эффекта АТФ, перед началом введения препарата, за те же временные интервалы мониторингований без проведения проб. Пример подобного анализа данных представлен на рис. 1.

При проведении повторных проб с медленным внутривенным введением АТФ оценивалась воспроизводимость результатов (см. рис. 1). Повторные пробы проводились в начале исследования на этапе выработки методики, а в дальнейшем - преимущественно при получении парадоксальных результатов, когда длительность полученного эффекта АТФ значительно превышала предполагаемые величины.

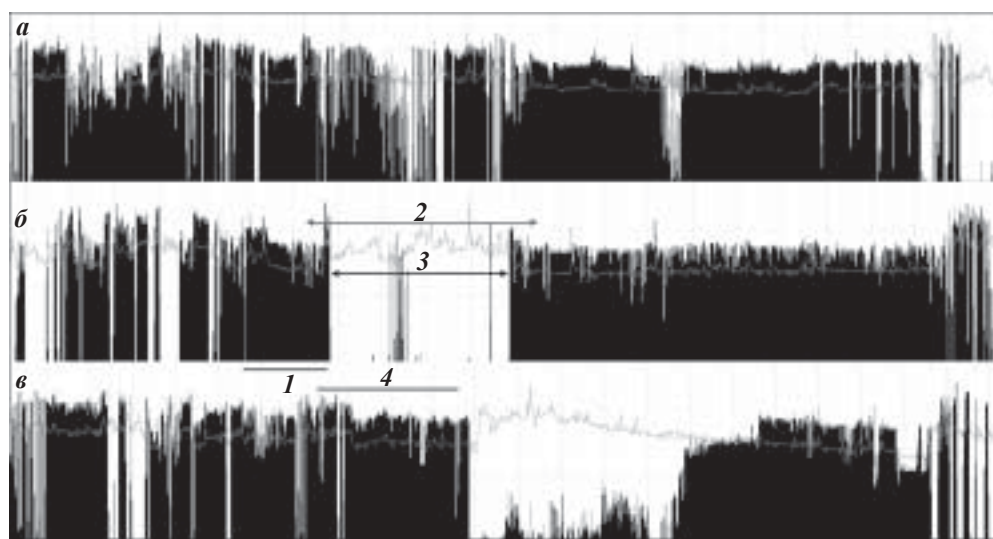


Рис. 1. Результаты холтеровского мониторинга (ХМ) при проведении повторных проб с медленным внутривенным введением АТФ больной Т.: а - исходное ХМ, б и в - при проведении проб. По оси абсцисс - время, по оси ординат количество желудочковых экстрасистол (1 деление - 20 экстрасистол в минуту) и ЧСС (1 деление 50 ударов в минуту). 1 и 4 время введения АТФ, 2 - время действия АТФ при статистической оценке, - 3 - при визуальной. Объяснения в тексте.

Эндокардиальное ЭФИ и РЧКА выполняли по общепринятой методике. Аритмогенный фокус определяли в зоне где при стимуляционном картировании конфигурация индуцированных желудочковых комплексов соответствовала форме спонтанных ЖЭ во всех 12 отведениях поверхностной ЭКГ. При активационном картировании в качестве аритмогенного фокуса рассматривали зону, где возбуждение при ЖЭ начиналось на 20-60 мс раньше, чем в других областях миокарда правого желудочка. Критерием корректного определения локализации эктопического очага служила эффективность РЧКА.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего 38 пациентам было выполнено 54 пробы с медленным внутривенным введением АТФ в дозах от 100 до 500 мг. Из дальнейшего анализа были исключены результаты 16 проб у 13 пациентов. Причинами исключения были либо невозможность однозначной интерпретации результатов проб, либо данные, полученные при последующем наблюдении за больными. Затруднения в интерпретации возникали тогда, когда зарегистрированные на фоне или после введения АТФ периоды значимого снижения или отсутствия ЖЭ прерывались участками с частой ЖЭ. Интерпретировать подобную картину как «прерывистое» действие АТФ или сослаться на ЭФ особенности НПЖА нам представляется не вполне корректным. Также мы исключали из обработки результаты проб тех больных, у которых при последующих ХМ ЭКГ (в отличие от данных исходного многосуточного ХМ) выявлялись продолжительные участки записи, свободные от ЖЭ. Очевидно, что это ставило под сомнение результаты положительных проб с АТФ, особенно в тех случаях, когда не проводились повторные пробы. Кроме того данные не анализировались если при повторных пробах не подтверждались полученные ранее результаты. Таким образом, статистическая обработка выполнена для оценки результатов 38 проб с медленным внутривенным введением АТФ, произведенных у 25 больных.

Начало антиаритмического действия

Периоды высоко достоверного ($p < 0,001$) снижения количества НПЖА выявлены при оценке 22 проб у 15 больных. При этом у 7 больных протекторное ААД развивалось на фоне введения препарата, у 5 пациентов - при окончании его введения (± 30 мин) и у 3 пациентов мы наблюдали отсроченные реакции (эффект препарата развивался более чем через 30 мин. после окончания его введения).

Такая оценка времени начала действия АТФ была обусловлена рядом причин. При проведении повторных проб время проявления ААД препарата выражено варьировало, особенно в тех случаях, когда оно возникало на фоне введения АТФ. В тех случаях, когда действие препарата было связано с окончанием его введения, развитие эффекта наблюдали в диапазоне от -13 мин. до +29 мин. У пациентов с отсроченными реакциями при проведении повторных проб ААД начиналось через 30-70 мин. после окончания введения препарата. Интересно, что время начала действия не зависело от дозы препарата, что вполне объяснимо для случаев, когда оно развилось после окончания введения, но не понятно для ситуаций, когда эффект возникал непосредственно перед окончанием введения АТФ.

Вероятно, такой результат является следствием особенностей статистической обработки. Фактически действие препарата наступало вскоре после окончания его введения, но вследствие его резкой выраженности (снижение количества НПЖА в несколько раз, нередко до полного исчезновения), диапазон, в котором наблюдались высоко достоверные различия количества НПЖА несколько расширился. Очевидно, что степень этого расширения зависела от выбранного уровня достоверности различий, выраженности снижения количества НПЖА на фоне действия препарата и их количества на участках, выбранных для сравнения (см. рис.).

Казалось бы избежать подобной погрешности можно при визуальной оценке времени наступления ААД АТФ по графику количества ЖЭ. К сожалению, такой подход при НПЖА не применим. Во-первых у пациентов наблюдались разные НПЖА в виде одиночной, парной, групповой ЖЭ, а также неустойчивой и устойчивой ЖТ, что потребовало бы визуального сравнения нескольких графиков. Во-вторых, даже при оценке количества желудочковых комплексов QRS-T в единицу времени или в процентах от общего числа комплексов, визуальная оценка, в большинстве случаев, затруднена как из-за вариабельности количества НПЖА от минуты к минуте, так из-за постепенного проявления ААД АТФ при его медленном внутривенном введении. Вместе с тем, в тех случаях когда визуальная оценка начала действия препарата была возможна, расхождения результатов визуального и статистического методов не превышали 15-20 мин.

Важно подчеркнуть, что связь начала действия АТФ с введением препарата и его окончанием играет, на наш взгляд, принципиальную роль. В случаях, когда ААД АТФ развивается на фоне его введения, оно может быть объяснено рецепторными механизмами и/или рефлекторной синусовой тахикардией (гиперсимпатикотонией вследствие системной вазодилатации). Очевидно, что с рефлекторной тахикардией должно быть связано только раннее начало действия АТФ, возникающее при увеличении объемной скорости введения препарата. Более позднее развитие эффекта на фоне введения АТФ с постоянной скоростью вряд ли можно связать с рецепторными механизмами и рефлекторной тахикардией, вероятно, в данной ситуации АТФ выступает как вторичный мессенджер или как макроэрг. Впрочем, длительность симпатикотонии, обусловленной системной вазодилатацией, также может играть определенную роль.

В тех случаях, когда ААД АТФ развивается сразу после прекращения его введения оно, может быть связано с прекращением рецепторных влияний и рефлекторной тахикардией (гиперсимпатикотонии). Следовательно его можно объяснить только с позиций участия адениновых оснований и макроэргических фосфатов в ряде биохимических процессов. Механизмы развития отсроченных реакций препарата в настоящее время можно только предполагать.

Длительность антиаритмического действия

Длительность снижения количества НПЖА, вызванного медленным внутривенным введением АТФ, находилась в пределах от 70 до 360 мин. (182 ± 79 мин) и достоверно не зависела от дозы введенного препарата.

Не вполне понятен факт выраженного разброса в продолжительности ААД АТФ при повторных введениях равных доз у одних и тех же пациентов. Максимальный зарегистрированный нами разброс у одного пациента достигал 240 мин. (от 120 до 360 мин).

В случаях, когда ААД АТФ начиналось на фоне введения препарата (n=7) его продолжительность в большинстве случаев не превышала 150 мин (n=5) и после прекращения инфузии количество НПЖА быстро возвращалось к исходному уровню. Интересно, что чем позже развивался эффект препарата, тем меньше он длился (при условии введения равных доз АТФ за равные временные интервалы). На наш взгляд, в этих случаях ААД АТФ было связано с участием рецепторных влияний, рефлекторной тахикардии или гиперсимпатикотонии. Вместе с тем у двух пациентов действие препарата, начавшись на фоне его введения длительно сохранялось после его окончания. Его продолжительность составила 260 и 290 мин (при длительности инфузии не более 170 мин), что, на наш взгляд, доказывает что в основе эффектов АТФ у этих пациентов лежат и иные механизмы.

При проявлении ААД АТФ сразу после окончания инфузии препарата его продолжительность была наиболее вариабельна (от 120 до 360 мс), как при проведении повторных проб у одного пациента, так и у разных больных. С другой стороны, при отсроченных реакциях продолжительность действия АТФ изменяется в сравнительно узком диапазоне от 130 до 170 мин.

Результаты инвазивных исследований

Инвазивное обследование выполнено у 10 из 25 больных у которых была возможна достоверная интерпретация проб с медленным внутривенным введением АТФ. В трех случаях была выявлена АДПЖ, в двух случаях был поставлен диагноз миокардитический кардиосклероз, у пяти больных НПЖА были расценены как идиопатические. Среди пациентов, у которых не было выявлено достоверного действия медленного внутривенного введения АТФ в двух случаях была диагностирована АДПЖ, в трех случаях НПЖА были идиопатическими. У пациентов с наличием ААД медленной внутривенной инфузии АТФ в двух случаях был выявлен миокардитический кардиосклероз, в одном - АДПЖ, и у двух пациентов НПЖА были расценены как идиопатические.

Представляется необходимым подчеркнуть, что у больных с миокардитическим кардиосклерозом действие препарата развивалось после окончания введения или отсрочено, а значит, вероятно, было связано с его макроэргическими свойствами. У больного с АДПЖ эффекты АТФ проявились на фоне его введения и их длительность соответствовала времени введения препарата. Вероятно в этом случае действие препарата было связано с его рефлекторными влияниями. Наконец при идиопатических НПЖА в одном случае действие АТФ развилась на фоне введения и соответствовало его длительности, а в другом - носило отсроченный характер.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выявленное у 15 пациентов длительное ААД АТФ при медленной внутривенной инфузии препарата, на наш

взгляд, заслуживает определенного внимания. В доступной литературе мы не нашли подобных описаний, хотя медленное внутривенное введение Ад или АТФ широко используется в клинической практике, как для диагностики фиксированной коронарной обструкции, так и для проведения управляемой гипотензии при различных хирургических вмешательствах. В литературе имеются сведения о нарушениях АВ проведения, развивающихся у некоторых пациентов на фоне инфузии Ад и АТФ, но не о ААД этих препаратов, тем более, наблюдаемых после окончания их введения.

Нами косвенные признаки длительного действия АТФ были обнаружены при проведении проб с быстрым внутривенным введением АТФ с целью оценки функции СУ. В период разработки методики проведения проб, когда они выполнялись и на фоне исходного синусового ритма, и после атропинизации максимальная суммарная доза АТФ, у одного пациента могла достигать 120 мг (по 10, 20 и 30 мг препарата на фоне исходного ритма и после атропинизации), вводимых на протяжении примерно 30 мин (так как между болюсными введениями выдерживались пятиминутные интервалы). У двух пациентов мы обратили внимание на исчезновение достаточно частой ЖЭ, которое произошло не после атропинизации, а значительно позже, что позволило нам предположить его связь с действием АТФ. Кроме того, у нескольких пациентов мы наблюдали необычную динамику ЧСС синусового ритма, которая также могла быть связана с действием введенного АТФ.

Для подтверждения этих предположений нами было выполнено исследование, антиаритмических эффектов Ад и АТФ на аконитиновой модели желудочковых аритмий. Было продемонстрировано протекторное действие как Ад, так и АТФ, но только АТФ доказал способность к отсроченному действию, сохраняющемуся через значимые временные интервалы после окончания его введения. Для изучения возможностей клинического применения этих свойств АТФ были выбраны больные с частыми НПЖА, что было связано как высокой частотой ЖЭ (не менее 10000 в сутки), необходимой для достоверной оценки ААД АТФ, так и с клинической значимостью НПЖА, с возможностью их хирургического лечения.

Задачи нашего исследования предполагали, разработку методики медленного внутривенного введения АТФ для изучения его ААД при НПЖА, подтверждение протекторного действия АТФ при НПЖА и количественная оценка его выраженности, изучение корреляции эффектов АТФ с морфологическим субстратом НПЖА и их ЭФ особенностями.

Представляется, что разработанная методика медленного внутривенного введения АТФ с возрастающей объемной скоростью под контролем динамики ЧСС, АД, электрокардиосигнала в трех близких к ортогональным отведениях и ощущений больного представляется достаточно простой в исполнении, воспроизводимой, не обременительной для больного и безопасной. Дозу препарата целесообразно не увеличивать более 200 мг, так как с одной стороны такое количество АТФ достаточно для проявления его действия, а с другой, время его введения не превышает полутора часов.

Важно подчеркнуть, что в данное исследование включались преимущественно молодые пациенты и больные ИБС были скорее исключением, чем правилом. Ни у одного из них при ХМ ЭКГ с лестничными пробами несмотря на выполнение значимых нагрузок не было типичных ангинозных приступов, не выявлены эпизоды ишемии миокарда. Это позволило нам при ведении АТФ (со скоростью не более 20 мл/час), которое способно вызывать синдром обкрадывания ограничиться контролем трех отведений ЭКГ (V4, V5, V6). Вместе с тем, у больных ИБС, учитывая ограниченные возможности электрокардиографического контроля ишемии миокарда и невозможность использования клинических критериев (так как введение АТФ способно вызывать ангинозные боли в отсутствие ИБС) подобные пробы необходимо проводить с особой осторожностью, применяя заведомо низкие скорости введения препарата.

Особой тщательности требует количественная оценка результатов проб. Прежде всего перед их проведением необходимо выполнение многосуточного ХМ ЭКГ для оценки характера распределения НПЖА и воспроизводимости результатов от суток к суткам. Очевидно, что для проведения проб лучше подходят пациенты с преобладанием НПЖА в дневное время или в тех случаях, когда нарушения ритма равномерно распределены в течение суток. Впрочем это не гарантирует от изменения количества и характера распределения НПЖА в дальнейшем, например, при проведении проб или при последующем наблюдении.

При оценке ААД АТФ, а особенно его продолжительности, как правило нельзя ориентироваться только на визуальный способ, необходимо применять статистические методики, позволяющие выявить и количественно оценить продолжительность высоко достоверного действия препарата. При этом сравнивается период ААД АТФ, первоначально оцененный визуально, с такими же временными интервалами предыдущих суток ХМ и с периодами аналогичной длительности перед введением препарата. При таком подходе возможно некоторое завышение продолжительности действия АТФ, которое зависит от количества НПЖА при исходном ХМ ЭКГ, степени его снижения на фоне ААД АТФ, истинной продолжительности действия препарата и выбранного уровня достоверности различий.

В проведенных нами пробах продолжительность действия АТФ при использовании статистического способа оценки не превышала 360 мин. Такая величина была получена при введении 500 мг препарата, при двух повторных введениях аналогичных доз у той же больной продолжительность ААД составила 130 и 160 мин. В нескольких случаях продолжительность ААД приближалась к 300 мин. Представляется, что продолжительность ААД АТФ необходимо оценивать во взаимосвязи со временем его развития. Если действие АТФ возникает на фоне его введения оно может сохраняться на всем его протяжении, что зависит от дозы препарата. Случаев, когда ААД АТФ началось на фоне введения препарата и прекратилось до окончания инфузии нами не отмечалось.

ААД АТФ возникающее (или сохраняющееся) после окончания введения АТФ или проявляющееся в виде отсроченных реакций представляется нам более значи-

мым. Это, с одной стороны, связано с тем, что подавление НПЖА на фоне введения препарата может быть следствием рефлекторной тахикардии и скорее свидетельствует о купирующем, а не о протекторном действии препарата. С другой стороны, возникновение ААД АТФ после окончания его введения не связано с рецепторными механизмами действия и вероятно, обусловлены его макроэргическими свойствами.

Минимальная продолжительность действия АТФ менее 100 минут выявлена нами только у двух пациентов. Она была зафиксирована на фоне введения сравнительно небольших (200 и 300 мг) доз препарата на фоне его введения и, следовательно, определялась дозами препарата. В остальных случаях действие препарата продолжалось не менее двух часов. Представляется, что при выявлении при медленном введении АТФ менее продолжительных участков выраженного снижения или даже отсутствия НПЖА их вряд ли можно рассматривать как следствие ААД АТФ, поскольку у большинства больных при многосуточном ХМ ЭКГ фиксируются спонтанные периоды снижения аритмической активности сопоставимой продолжительности. Только повторное воспроизведение ААД АТФ у таких пациентов может доказать его закономерный, а не случайный характер.

Максимальная продолжительность протекторного действия АТФ, развивающегося по окончании введения препарата или отсрочено, по нашим представлениям не должна превышать 5-6 часов. Мы располагаем наблюдениями когда частая (более 1000 в 1 час) ЖЭ полностью прекращалась после инфузии АТФ и не возобновлялась в течение всего оставшегося времени ХМ (более 16 часов). При проведении повторной пробы с введением той же дозы АТФ у больной отсутствовал какой-либо эффект и она была исключена из дальнейшей статистической обработки. Это указывает на то, что в случае положительных результатов проб с АТФ их целесообразно повторять для исключения ложноположительных результатов. Это особенно актуально, когда продолжительность выявленного ААД АТФ менее 1 или более 5 часов.

Оценка корреляции результатов проб с данными, полученными при инвазивных исследованиях затруднена малым количеством последних. Несмотря на высокую эффективность хирургического лечения, многие пациенты отказываются от «операции на сердце», предпочитая применение антиаритмиков. Вместе с тем, полученные данные не соответствуют доминирующим представлениям о том, что АТФ должен оказывать действие только при идиопатических НПЖА, связанных с триггерной активностью. Это доказывает, что простой перенос закономерностей, наблюдающихся при идиопатических ЖТ, на НПЖА недопустим.

Так, в данном исследовании ААД АТФ не было выявлено у трех пациентов с идиопатическими НПЖА, что, на наш взгляд свидетельствует о неоднородности этой группы больных. Это может быть обусловлено как тем, что не всегда идиопатические НПЖА обусловлены триггерной активностью, так и с тем, что наши методы исключения органической патологии сердца и значимых сопутствующих заболеваний еще далеки от совершенства.

Если проявления ААД АТФ на фоне его введения у больного с АДПЖ могут быть связаны с рефлекторными или рецепторными влияниями препарата, то при положительных результатах проб, полученных у больных с миокардитическим кардиосклерозом, выявлено ААД, развившееся или при окончании введения, или отсроченно. У одной пациентки с миокардитическим кардиосклерозом при выполнении двух проб с медленной инфузией 500 мг препарата, ААД АТФ, возникающее при окончании введения было воспроизводимо, хотя и различалось по продолжительности (130 и 230 мин). Известно, что НПЖА у этой категории больных, как правило, связывают с эктопическим автоматизмом. Полученные нами данные могут указывать, как на возможность влияний АТФ на автоматические НПЖА, так и на то, что в основе желудочковых аритмий у больных с миокардитическим кардиосклерозом могут лежать и иные (например, триггерные) механизмы.

У одного из больных с идиопатическими НПЖА ААД АТФ развилось на фоне введения препарата (и закончилось с окончанием инфузии), у другого - отсроченно. У обоих пациентов при повторных пробах результаты были воспроизведены, причем без существенных различий как времени наступления эффекта, так и его длительности. Эти данные, на наш взгляд, свидетельствуют о разных механизмах действия АТФ у этих пациентов, а значит и о возможной неоднородности группы больных с идиопатическими НПЖА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пробы с медленным внутривенным введением аденозинтрифосфата могут использоваться при обследовании больных с непароксизмальными желудочковыми аритмиями с целью уточнения их электрофизиологических особенностей. Для их проведения целесообразно отбирать преимущественно молодых пациентов без очевидной органической патологии сердца с резко патологическим (не менее 10000 в сутки) количеством монорморфных желудочковых экстрасистол. При проведении проб необходимо использовать медленное внутривенное введение препарата с возрастающей объемной скоростью (которая не должна превышать 20 мл/час) под контролем электрокардиосигнала в трех ортогональных отведениях, артериального давления и самочувствия пациента.

При оценке результатов проб с аденозинтрифосфатом необходимо использовать статистические подходы для сравнения количества желудочковых аритмий на фоне действия препарата и при исходном многосуточном холтеровском мониторинге. При положительных результатах проб желательно их повторное проведение для подтверждения результата. Корреляция результатов проб с медленным внутривенным введением аденозинтрифосфата с морфологическим субстратом желудочковых аритмий и их электрофизиологическими механизмами требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеев В.В., Медведев М.М., Чирейкин Л.В., Евдокимова Н.Р. Сравнительное изучение антиаритмического действия аденозина и АТФ при аритмиях, индуцированных аконитином у мышей // Вестник аритмологии, №9, 1998, с. 43-46
2. Медведев М.М., Вайнштейн А.Б., Лондоно О., Чирейкин Л.В. Адениновые нуклеотиды в современной клинической аритмологии. Сообщение 3. // Вестник аритмологии, №31, 2003, с. 72-80
3. Яшин С.М., Шубик Ю.В. Трансвеннозная радиочастотная катетерная абляция как метод лечения идиопатической правожелудочковой экстрасистолии // Вестник аритмологии, №20, 2000, с. 80-81.
4. Belhassen B., Chalwani M., Laniado S. Reentry and cyclic AMP-mediated triggered activity: dual mechanisms of ventricular tachycardia in healed myocardial infarction // Am J Cardiol (1988 May 1) 61(13):1152-4.
5. DeLacey W.A., Nath S., Haines D.E. et al. Adenosine and verapamil-sensitive ventricular tachycardia originating from the left ventricle: radiofrequency catheter ablation // Pacing Clin Electrophysiol (1992 Dec) 15(12):2240-4.
6. Griffith M.J., Garratt C.J., Rowland E. et al. Effects of intravenous adenosine on verapamil-sensitive "idiopathic" ventricular tachycardia // Am J Cardiol (1994 Apr 15) 73(11): 759-64.
7. Hina K., Kusachi S., Takaishi A. et al. Effects of adenosine triphosphate on wide QRS tachycardia. Analysis in 18 patients // Jpn Heart J (1996 Jul) 37(4):463-70.
8. Hintringer F., Purerfellner H., Aichinger J. et al. Successful radiofrequency ablation of adenosine-sensitive right ventricular outflow tract tachycardia // Eur Heart J (1994 Jun) 15(6):858-61.
9. Iwai S., Lerman B.B. Management of ventricular tachycardia in patients with clinically normal hearts // Curr Cardiol Rep (2000 Nov) 2(6): 515-21.
10. Kobayashi Y., Yazawa T., Adachi T. et al. Ventricular arrhythmias with left bundle branch block pattern and inferior axis: assessment of their mechanisms on the basis of response to ATP, nicorandil and verapamil // Jpn Circ J (2000 Nov) 64(11):835-41.
11. Lauck G., Burkhardt D., Manz M. Radiofrequency catheter ablation of symptomatic ventricular ectopic beats originating in the right outflow tract. Pacing Clin. Electrophysiol., 1999; 22 (Pt 1): 5-16.
12. Lerman B.B. Response of nonreentrant catecholamine-mediated ventricular tachycardia to endogenous adenosine and acetylcholine. Evidence for myocardial receptor-mediated effects // Circulation (1993 Feb) 87(2):382-90.
13. Lerman B.B., Belardinelli L., West G.A., et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity // Circulation. 1986 Aug; 74(2): 270-80.
14. Lerman B.B., Stein K.M., Markowitz S.M. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: a conceptual approach // J Cardiovasc Electrophysiol (1996 Jun) 7(6):559-69.
15. Lerman B.B., Stein K.M., Markowitz S.M. et al. Catecholamine facilitated reentrant ventricular tachycardia: uncoupling of adenosine's antiadrenergic effects // J Cardiovasc Electrophysiol (1999 Jan) 10(1):17-26.
16. Lerman B.B., Stein K.M., Markowitz S.M. et al. Right ventricular outflow tract tachycardia: an update // Card Electrophysiol Rev (2002 Feb) 6(1-2):68-71.

17. Lerman B.B., Stein K.M., Markowitz S.M. Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: a clinical approach // *Pacing Clin Electrophysiol* (1996 Dec) 19(12 Pt 1):2120-37.
18. Seidl K., Schumacher B., Hauer B. et al. Radiofrequency catheter ablation of frequent monomorphic ventricular ectopic activity. *J Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1999; 10 (7): 924-934.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПРОБЫ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ В ОЦЕНКЕ ГЕНЕЗА НЕПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ

М.М.Медведев, Ю.В.Шубик, С.М.Яшин, А.Б.Ванштейн, Я.Ю.Думпис, О.Лондоно, А.Е.Ривин

С целью оценки возможности применения проб с медленным внутривенным введением аденозинтрифосфата (АТФ) для прогнозирования морфологического субстрата и электрофизиологических механизмов непароксизмальных желудочковых аритмий (НПЖА) в исследование было включено 38 пациентов (по 19 мужчин и женщин) в возрасте от 12 до 65 лет (средний возраст $36,4 \pm 16,2$ года). При холтеровском мониторинге (ХМ) ЭКГ у пациентов за сутки регистрировалось не менее 10 000 преимущественно мономорфных желудочковых комплексов QRS-T. В результате обследования у 18 пациентов НПЖА были расценены как идиопатические, у 5 - была верифицирована аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), у 4 - миокардитический кардиосклероз, у 11 больных НПЖА могли быть связаны с артериальной гипертензией I-II ст. (9 пациентов) и ишемической болезнью сердца (5 больных).

Пробы с АТФ проводили с постепенным увеличением объемной скорости введения препарата на фоне ХМ ЭКГ при непрерывном визуальном ЭКГ-контроле. Инфузию, начинали со скорости 140 мг/час, увеличивая ее через каждые пять минут на 20 мг/час, но не более 200 мг/час. При снижении артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. или при увеличении частоты сердечных сокращений ЧСС более чем на 20 уд/мин, при появлении неприятных ощущений скорость введения препарата снижали до хорошо переносимой. Изменений сегмента ST, которые могут развиваться при инфузии АТФ у больных ИБС, в нашем исследовании не отмечалось. Результаты проб оценивались при анализе данных ХМ ЭКГ, определяли участки статистически достоверного снижения количества НПЖА, которые выявлялись как на фоне введения АТФ, так и после его окончания (в том числе в виде отсроченных реакций). Эндокардиальное ЭФИ и РЧКА выполняли по общепринятой методике.

Всего 38 пациентам было выполнено 54 пробы с АТФ в дозах от 100 до 500 мг. Из дальнейшего анализа из-за затруднений достоверной оценки были исключены результаты 16 проб у 13 пациентов. Высоко достоверное ($p < 0,001$) снижения НПЖА выявлено при оценке 22 проб у 15 больных. У 7 больных действие развивалось на фоне введения препарата, у 5 пациентов - при окончании его введения и у 3 пациентов наблюдали отсроченные реакции. Длительность действия АТФ, находилась в пределах от 70 до 360 мин. (182 ± 79 мин). Инвазивное обследование выполнено у 10 из 25 больных, у которых была возможна достоверная интерпретация проб с АТФ. В трех случаях была выявлена АДПЖ, в двух случаях был поставлен диагноз миокардитический кардиосклероз, у пяти больных НПЖА были расценены как идиопатические. Среди пациентов, у которых не было выявлено достоверного действия медленного внутривенного введения АТФ в двух случаях была диагностирована АДПЖ, в трех случаях НПЖА были идиопатическими. У пациентов с наличием ААД медленной внутривенной инфузии АТФ в двух случаях был выявлен миокардитический кардиосклероз, в одном - АДПЖ, и у двух пациентов НПЖА были расценены как идиопатические. Таким образом пробы с АТФ могут использоваться при обследовании больных с НПЖА, корреляция их результатов с морфологическим субстратом желудочковых аритмий требует дальнейшего изучения.

MEDICAMENTAL TESTS WITH ADENOSINE TRIPHOSPHATE IN THE ASSESSMENT OF NON-PAROXYSMAL VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS

M.M. Medvedev, Yu.V. Shubik, S.M. Yashin, A.B. Vainshtein, Ya.Yu. Dumpis, O. Londono, A.E. Rivin

To assess the potentialities of use of medicamental tests with slow intravenous administration of adenosine triphosphate (ATP) for revelation of morphology and electrophysiological mechanisms of non-paroxysmal ventricular tachyarrhythmias (NPVT), 38 patients (19 women and 19 men) in the age of 12 to 65 years (mean age 36.4 ± 16.2 years) were included into the study. According to the data of the ECG Holter monitoring no less than 10.000 predominantly monomorphic ventricular QRS-T complexes per a 24-hour period were recorded in these patients. The NPVT were considered to be idiopathic ones in 18 patients, were caused by the ARVD in 5 patients, and by non-active myocarditis in 4 ones; in other 11 patients, the NPVT were probably due to the I-II-grade arterial hypertension (9 ones) and the coronary artery disease (5 ones).

The ATP tests were carried out with the gradual increase of the administration volumic rate at the background of the ECG Holter monitoring or permanent ECG control. The infusion started with the rate of 140 mg/hr and increased by 20 mg/hr every 5 minutes but no more than to 200 mg/hr. The data of the tests were evaluated during the ECG Holter monitoring data analysis. The episodes of a statistically significantly decrease in the number of NPVT were determined both at the background of ATP administration and after its termination (including delayed responses). The endocardial electrophysiological study and radiofrequency catheter ablation were performed according to commonly accepted techniques.

Fifty-four ATP tests in the doses of 100 to 500 mg were implemented in 38 patients. The data of 16 tests in 13 patients were excluded from further analysis due to complexity of reliable evaluation. The highly significant reduction ($p < 0.001$) of the number of NPVT was observed in 22 tests of 15 patients. In 7 patients, the effect developed at the background of the medication administration, in 5 ones, upon completion of the administration; the late response took place in 3 patients. The duration of the ATP effect was 70-360 min (182 ± 79 min, on the average). In 10 of 25 patients, when the reliable interpretation of the ATP tests data was possible, the invasive examination was performed. In three cases, the ARVD was revealed, in two patients, the post-myocarditic cardiosclerosis was diagnosed, and in another 5 patients, NPVT were considered to be idiopathic ones.