

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель

министра здравоохранения

_____ Колбанов В.В.

28 апреля 2006 г.

Регистрационный № 128-1005

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОСТОЯННОЙ
МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ С УЧЕТОМ СОСТОЯНИЯ
ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Республиканский научно-практический центр
«Кардиология»

Авторы: канд. мед. наук И.В. Корнелюк, Т.Л. Денисевич, Л.А. Иванова, В.И.
Худолей, В.Ф. Голенища, А.Г. Бондарчук

ВВЕДЕНИЕ

При постоянной форме МА разброс кардиоциклов объясняется отсутствием единого водителя ритма. Частота желудочковых сокращений определяется проведением хаотически поступающих импульсов через атриовентрикулярный узел (АВУ). В этом случае предпочтительнее пользоваться термином – вариабельность желудочковых сокращений.

Методика позволяет повысить эффективность индивидуализированного подбора антиаритмической терапии при мерцательной аритмии при использовании анализа состояния вегетативной нервной системы на основе комплексного изучения вариабельности желудочковых сокращений (ВЖС) и состояния адренорецепции (АР) с учетом индивидуальных особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы.

Учитывая, что вариабельность желудочковых сокращений у больных с постоянной формой мерцательной аритмии влияет на внутрисердечную гемодинамику, поддержание сердечной деятельности в оптимальных границах может предотвратить или замедлить развитие сердечной недостаточности при постоянной мерцательной аритмии (МА). Комплексный анализ вариабельности желудочковых сокращений и показателей АР позволяет разработать алгоритм назначения антиаритмических препаратов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Подбор антиаритмических препаратов у больных ИБС с постоянной мерцательной аритмией.
2. Оценка эффективности медикаментозной терапии у больных ИБС с постоянной мерцательной аритмией.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ

1. Анализ вариабельности сокращений сердца. Для проведения исследования в течение 24-часового интервала времени может быть использован любой аппарат холтеровского мониторирования. Для реализации исследования необ-

ходимы одноразовые электроды, контактная паста, спирт, вата, пластырь, элементы питания, бумага формата А4 в соответствии с нормативами.

2. Определение адренореактивности мембран эритроцитов.

Для подготовки проб крови к исследованию необходимы: центрифуга – 3000 об/мин, термостат водяной, рН-метр. Флюоресценцию обзидана, не связавшегося с мембранами, регистрируют на спектрофлюориметре СМ 2203 производства ЗАО “Солар” (Республика Беларусь). Для оценки степени гемолиза используют спектрофотометр РV 1251С производства ЗАО «Солар». Для выполнения методик также необходимы обзидан в ампулах и физиологический раствор натрия хлорида.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА С УКАЗАНИЕМ ЭТАПОВ

Принципы анализа ВРС

1. Анализ вариабельности желудочковых сокращений (ВЖС).

В основе метода ВЖС лежит количественный анализ RR-интервалов, измеряемых по ЭКГ за определенный промежуток времени. При этом можно нормировать либо количество кардиоциклов, либо продолжительность записи. Для оценки временных характеристик ВЖС используется запись длительностью 24 ч. Изменчивость ЧСС оценивается во временном диапазоне. При анализе ВЖС во временном диапазоне проводится вычисление показателей на основе записи интервалов RR, записанных в течение 24 ч.

При лечении пациентов с постоянной МА контроль параметров ВЖС имеет важное значение. Повышение показателей ВЖС свидетельствует об увеличении степени иррегулярности сердечного ритма, что может усугублять неблагоприятный гемодинамический эффект МА. С учетом того, что анализируются все суправентрикулярные комплексы QRS, при оценке вариабельности учитываются все RR интервалы, анализ вариабельности ритма проводится по следующим показателям: SDRR, SDARR, SDRR_i, RMS, где:

SDRR – стандартное отклонение RR интервалов. Используется для оценки общей ВЖС. Математически эквивалентна общей мощности в спектральном анализе и отражает все циклические компоненты, формирующие вариабельность сердечной деятельности.

SDARR – стандартное отклонение средних значений RR интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи. Отражает колебания с интервалом более 5 мин. Используется для анализа низкочастотных компонентов вариабельности.

SDRR_i – среднее значение стандартных отклонений RR интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи. Отражает вариабельность с циклическостью менее 5 мин.

RMS – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними RR интервалами. Используется для оценки высокочастотных компонентов вариабельности.

2. Определение адренореактивности мембран.

Адренореактивность клеточных мембран (АРМ) оценивают по взаимодействию с эритроцитами β -адреноактивного вещества (β -АВ), в нашем исследовании использовали обзидан. Определяют показатели при постановке антигемолитической пробы (АГП).

Показатели антигемолитической пробы.

- **Гипотонический гемолиз (ГГ) (%)** - степень гипотонического гемолиза эритроцитов. Является одним из показателей структурно-функционального состояния мембран эритроцитов. Снижение показателя может быть связано с ригидностью эритроцитов, вызванной развитием по той или иной причине «жесткости» клеточной мембраны. Повышение показателя свидетельствует о снижении осморезистентности эритроцитов. Определение степени гемолиза эритроцитов в полуизотоническом растворе NaCl (0,43 %).

- **Обзидановый гемолиз (ОГ) (%)** - процент ГГ в присутствии обзидана *in vitro*. Принцип метода основан на мембраностабилизирующем действии обзидана: в норме при добавлении препарата к взвеси эритроцитов снижается ГГ.

Зависит от исходного структурно-функционального состояния эритроцитарных мембран (показателя ГГ) и/или мембранных β -АРЦ. Высокие значения ОГ указывает на подавление по какой-либо причине мембраностабилизирующего действия β -адреноблокатора *in vitro*, низкие значения – на выраженный мембраностабилизирующий эффект обзидана.

МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Анализ вариабельности желудочковых сокращений

Для проведения исследования электроды закрепляются на теле человека в точках, соответствующих мониторному отведению.

При холтеровском мониторировании (ХМ) запись производится в течение 24 ч на носимый регистратор с последующим переносом информации и ее анализом соответствующим программным обеспечением. Анализ ВЖС проводится во временном диапазоне. Анализ проводится автоматически в процессе обработки информации за 24 ч записи.

При лечении пациентов с постоянной МА контроль параметров ВЖС имеет важное значение. Повышение показателей ВЖС свидетельствует об увеличении степени иррегулярности сердечного ритма, что может усугублять неблагоприятный гемодинамический эффект МА.

У всех больных с постоянной МА отмечается повышение показателей ВЖС по сравнению с показателями ВРС при синусовым ритме.

В лаборатории нарушений сердечного ритма РНПЦ «Кардиология» были разработаны допустимые показатели ВЖС, при которых нарушение внутрисердечной гемодинамики (снижение фракции выброса левого желудочка, увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка, увеличение давления легочной артерии), обусловленное мерцательной аритмией, было наименьшим. Превышение допустимого уровня ВЖС происходит вследствие увеличения нерегулярности сокращений сердца и приводит к усугублению внутрисердечной гемодинамики. Повышение двух и более показателей выше пороговых значений расценивается как рост ВЖС.

Для пациентов с постоянной МА допустимыми следует считать следующие показатели ВЖС:

Показатель	SDRR	SDRRi	SDARR	RMS
	166 ± 46	88 ± 22	142 ± 34	42 ± 18

Терапия считается эффективной, если удалось зарегистрировать нормосистолию (среднесуточная ЧСС 60-80 уд/мин, средняя в ночной период 40-60 уд/мин, средняя в дневной период 60-100 уд/мин) при сохранении уровня ВЖС в пределах допустимых.

2. Подготовка проб крови для выполнения биохимических исследований

Кровь получают венепункцией с 9 до 10 часов утра в условиях относительного покоя. В качестве антикоагулянта используют гепарин – 10 ед. на миллилитр крови. Кровь центрифугируют при комнатной температуре 10 мин при 3000 об/мин. Плазму удаляют отсасыванием, а эритроциты трижды промывают изотоническим фосфатным буфером, содержащим 145 мМ Na Cl, 5 мМ KCl, 1 мМ MgSO₄, 1 мМ CaCl₂, по 5 мМ NaH₂PO₄ и Na₂HPO₄, 10 мМ глюкозы, pH 7,4. После конечного промывания эритроциты суспендируют в фосфатном буфере (гематокрит 20 %).

3. Постановка АГП

Проводится по методу, предложенному Стрюк Р.И., Длусской И.Г (1997). Поскольку антигемолизирующее действие обзидана связано не только с чувствительностью к препарату адренорецепторного аппарата, но и с функциональным состоянием мембран эр, учитывается показатель исходного гемолиза эритроцитов – ГГ.

Определение ОГ проводится следующим образом: 1 мл суспензии эритроцитов инкубируют в полистирольных пробирках на водяной бане 15 мин при 37 °С. Затем добавляют обзидан в концентрации $2,8 \cdot 10^{-4}$ М и инкубируют еще 15 мин в тех же условиях. Контролем служит суспензия эритроцитов, в которую добавляли такое же количество буфера.

В полуизотонический раствор NaCl добавляют суспензию эритроцитов в количестве, необходимом для получения соотношения 100:1, равномерно и осторожно перемешивают. Затем инкубируют 30 мин при комнатной температуре в темноте. Степень гемолиза оценивают на спектрофотометре PV 1251С фирмы «Солар» по оптической плотности суспензии гемолизированных эритроцитов при длине волны 500 нм. Результат ОГ выражают в %.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Полученные результаты

При лечении пациентов с постоянной МА контроль параметров ВЖС имеет важное значение. Повышение показателей ВЖС свидетельствует об увеличении степени иррегулярности сердечного ритма, что может усугублять неблагоприятный гемодинамический эффект МА.

Среди пациентов с постоянной МА не отмечалось низкой ВЖС, что вполне закономерно. При сравнении показателей ВЖС с допустимыми отмечено, что в некоторых случаях показатели ВЖС не превышают пределов, а в некоторых – они повышены.

При комплексном исследовании ВЖС и АРМ было установлено следующее: у больных с показателями ВЖС в допустимых пределах не отмечалось существенных различий в показателях АГП. При этом у больных с повышенными показателями ВЖС имеет место различие в характере изменений АРМ. У больных с повышенной ВЖС наблюдается значительное варьирование показателей антигемолитической пробы (ГГ и ОГ). Показатель ГГ - отражает степень мембраностабилизирующего действия обзидана и зависит от исходного структурно-функционального состояния эритроцитарных мембран (показателя ГГ) и/или мембранных β -адренорецепторов. В связи с выявленной взаимосвязью тестов ГГ, ОГ у больных с повышенной ВЖС и эффекта различных препаратов выделяются три подгруппы пациентов с учетом направленности и выраженности изменений показателей ГГ и ОГ:

1. Со снижением показателя (что может быть связано с ригидностью эритроцитов, вызванной развитием по той или иной причине «жесткости» клеточной мембраны). При назначении БАБ этой подгруппе пациентов через 3 месяца лечения имела место нормализация показателей АГП (нормализация ЧСС при отсутствии роста показателей ВЖС), что свидетельствует о положительном эффекте.

2. С повышением показателей АГП (что свидетельствует о снижении осморезистентности эритроцитов). Снижение осмотической резистентности эритроцитов свидетельствуют о нарушении структурно-функциональных свойств клеточных мембран у этой категории больных. Терапия бета-адреноблокаторами не приводила к достаточному снижению тахисистолии, поэтому в этой подгруппе при лечении более эффективными оказались препараты 3 класса (соталол, амиодарон).

3. С показателями АГП в пределах нормы. При назначении бета-адреноблокаторов удавалось купировать тахисистолию. Однако монотерапия бета-адреноблокаторами приводила у таких пациентов к росту ВЖС. Увеличение ВЖС корректировалось включением в схему лечения дигоксина. При умеренной тахисистолии (среднесуточная ЧСС около 100 уд/мин) удалось добиться нормосистолии при использовании монотерапии дигоксином.

Интерпретация полученных данных

При анализе ВЖС следует выделять пациентов с допустимыми и повышенными показателями ВЖС. У пациентов с ВЖС, не превышающих допустимый уровень, следует отдавать предпочтение бета-адреноблокаторам.

Среди больных с повышением вариабельности желудочковых сокращений при комплексном анализе параметров ВЖС и показателей адренорецепции следует выделять 3 подгруппы пациентов по результатам АГП:

1. С низкими показателями АГП (ГГ и ОГ). Этой подгруппе пациентов рекомендовано назначение БАБ. Таким пациентам часто нужны более высокие терапевтические дозы адреноблокатора для того, чтобы добиваться максималь-

ного связывания β -адренорецепторов, поэтому доза должна подбираться индивидуально.

2. С исходно нормальными значениями ГГ и ОГ. Для достижения нормосистолии и уменьшения ВЖС этим пациентам показано назначение бета-адреноблокаторов в сочетании с СГ (дигоксином) в среднетерапевтических дозах. При умеренной тахисистолии (среднесуточная ЧСС менее 100 уд/мин) эффективной может быть монотерапия дигоксином.

3. С высокими показателями АГП (ГГ и ОГ). Для коррекции тахисистолии этим пациентам показано назначение препаратов 3 класса (соталол, амиодарон).

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постоянной форме МА следует пользоваться термином вариабельность желудочковых сокращений (ВЖС), так как разброс кардиоциклов объясняется отсутствием единого водителя ритма.

2. Подбор антиаритмических препаратов у больных с постоянной МА должен проводиться с обязательным анализом параметров и ВЖС в сочетании с анализом показателей АРМ, что увеличивает эффективность терапии.

3. У пациентов с постоянной МА при показателях ВЖС, не превышающих допустимого уровня, следует отдавать предпочтение бета-адреноблокаторам.

4. Лечение пациентов постоянной МА в случае повышения показателей ВЖС зависит от показателей антигемолитической пробы (ГГ и ОГ).

5. При низких значениях ГГ и ОГ рекомендовано назначение БАБ. Таким пациентам нужны более высокие терапевтические дозы адреноблокатора для того, чтобы добиться нормализации функциональной активности клеток и максимального связывания β -адренорецепторов.

6. При нормальных исходных показателях ГГ и ОГ следует назначать комбинацию БАБ и дигоксина в среднетерапевтических дозах. При умеренной

тахисистолии (среднесуточная ЧСС менее 100 уд/мин) возможна монотерапия дигоксином.

7. Препараты 3 класса следует назначать при постоянной МА на фоне повышения показателей ГГ и ОГ. Доза определяется уровнем тахисистолии.

Вышеизложенные рекомендации приведены в виде алгоритма подбора терапии у пациентов с МА.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При выполнении холтеровского мониторирования возможно появление наводки или помех, приводящих к артефактам на ЭКГ. В этом случае необходимо проверить правильность наложения электродов, избегать пребывания больного во время исследования рядом с оборудованием, работа которого может вызвать помехи в регистраторе ЭКГ.

Результаты выполнения проб на АРМ во многом зависят от соблюдения необходимых правил забора крови для исследования, качества используемых химических реактивов. К завышению или занижению показателей тестов может приводить и лекарственная интерференция. Во избежание лабораторных и вне-лабораторных ошибок следует:

- 1) забор крови выполнять утром строго натощак;
- 2) за сутки исключить инструментальные исследования и факторы, вызывающие психическое и эмоциональное перенапряжение;
- 3) за 1 неделю исключить прием адреноблокаторов и психотропных средств;
- 4) использовать химические реактивы марки «ХЧ».

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Противопоказаний нет

Алгоритм подбора антиаритмической терапии у больных с постоянной МА с учетом показателей ВЖС и АРМ

