

Т.В. Трешкур\*, А.А. Татарина, Е.А. Рыньгач

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

## ПОИСК ПРИЧИН ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ — ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

T.V. Treshkur\*, A.A. Tatarinova, E.A. Ryngach

Federal North-West Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg

## SEARCH OF THE STRESS INDUCED VENTRICULAR TACHICARDIA REASONS — THE METABOLIC THERAPY OPPORTUNITIES

### Резюме

Представляется клинический случай 56-летнего мужчины, у которого появление на высоте нагрузочной пробы желудочковой тахикардии без клинических и ЭКГ признаков ишемии миокарда было единственным критерием прекращения нагрузки. Целью данной работы было показать на конкретном примере все сложности выяснения генеза желудочковой аритмии, индуцированной физической нагрузкой. В литературе представлена достаточно скудная информация о дифференцировании характера нагрузочных аритмий. Известно лишь, что в случае, если у больного появилась и прогрессирует желудочковая аритмия, пробу с физической нагрузкой принято считать сомнительной. В то же время несомненно, что индуцированные физической нагрузкой желудочковые аритмии, особенно желудочковые тахикардии, являются самыми прогностически неблагоприятными. Поэтому для диагностики были использованы методы исследования, способные пролить свет на основное заболевание, на фоне которого проявилась желудочковая тахикардия. Результаты парной фармакологической пробы с нитроглицерином послужили указанием на ишемическое происхождение желудочковой тахикардии. Несмотря на удовлетворительные данные коронароангиографии, с помощью позитронной эмиссионной томографии мы получили сведения о нарушениях микроциркуляции коронарного русла, после чего было принято решение о метаболической терапии препаратом Мексикор. Доказательством правильности выбора лекарственного средства послужили положительные результаты антиаритмической эффективности Мексикора, подтвержденные контрольными исследованиями — нагрузочной пробой и позитронной эмиссионной томографией на фоне лечения. В работе делается вывод, что выбор метода лечения, индуцированной физической нагрузкой желудочковой аритмии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, должен быть индивидуальным и патогенетически обоснованным.

**Ключевые слова:** стабильная ишемическая болезнь сердца, желудочковые аритмии, желудочковая тахикардия, холтеровское мониторирование, пробы с физической нагрузкой

**Для цитирования:** Трешкур Т.В., Татарина А.А., Рыньгач Е.А. ПОИСК ПРИЧИН ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ — ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(5): 394-402. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-394-402

### Abstract

A clinical case of a 56-year-old man is presented in which only ventricular tachycardia without clinical and ECG criteria of myocardial ischemia is recorded on the exercise test. The ventricular tachycardia was the only reason for stopping the test. This clinical case demonstrates all the difficulties in determining the genesis of ventricular arrhythmias induced by exercise. The purpose of the work was to show all the difficulties in determining the genesis of exercise-induced ventricular arrhythmia. The literature references related to the exercise-induced ventricular arrhythmia differentiation is rather poor. It is only known that if a patient develops and progresses ventricular arrhythmia, a treadmill test is considered questionable. Exercise-induced ventricular arrhythmias especially ventricular tachycardia, are the most dangerous. Therefore, additional diagnostic methods were used to reveal the main disease as the background of ventricular tachycardia. Results of pharmacological test with nitroglycerine were the indication

\*Контакты/Contacts. E-mail: meinetvt@mail.ru

of the ischemic origin of ventricular tachycardia. Coronary angiography did not reveal coronary artery stenoses. Positron emission tomography revealed coronary microcirculation disturbance after which a decision about metabolic therapy with Mexicor was made. The correct choice of the drug (Mexisor) was confirmed by the results of control studies — improvement of metabolism and antiarrhythmic effect. The article concludes that the choice of the treatment exercise-induced ventricular arrhythmia in patients with stable coronary artery disease should be individual and pathogenetic.

**Key words:** *stable coronary artery disease, ventricular arrhythmias, ventricular tachycardia, Holter monitoring, exercise test*

**For citation:** Treshkur T.V., Tatarinova A.A., Ryngach E.A. SEARCH OF THE STRESS INDUCED VENTRICULAR TACHICARDIA REASONS — THE METABOLIC THERAPY OPPORTUNITIES. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 394-402. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-394-402

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-394-402

Ng — нитроглицерин, NO — оксид азота, AA — антиаритмический, АД — артериальное давление, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВЭМ — велоэргометрия, ЖА — желудочковая аритмия, ЖК — жирные кислоты, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭК — желудочковые эктопические комплексы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РФП — радиофармпрепарат, СА — синоатриальная блокада, СЖК — свободные жирные кислоты, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ХМ — холтеровское мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭНМ — электрическая нестабильность миокарда

Уже со второй половины XX века началась эра изучения стратификации риска и влияния совокупности факторов на определенный клинический исход. В начале XXI века появились научные работы, в которых учитывались не только клинические формы ишемической болезни сердца (ИБС), но и иные состояния, ухудшающие прогноз. Среди них значатся: постинфарктный кардиосклероз, сниженная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) с нарушением гемодинамики, эпизод сердечного ареста или документированный эпизод внезапной сердечной смерти (ВСС) в анамнезе [1]. Однако несмотря на то, что опубликованы результаты исследований, доказывающие у пациентов с ИБС причинно-следственную связь желудочковых аритмий (ЖА) с ишемией миокарда (ишемия может вызывать электрическую нестабильность миокарда (ЭНМ) и выступать как триггер аритмии) — до сих не сделаны необходимые акценты на обстоятельствах, на фоне которых развиваются аритмические события [2-4].

Опираясь на наш клинический опыт и рекомендации ESC мы позволили себе предложить в 2017 г. алгоритм по ведению пациентов со стабильной ИБС с сохранной/умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ( $\geq 40\%$  по Симпсон) и ЖА с учетом их характера [5]. Согласно этому алгоритму уже на основании жалоб на типичные ангинозные боли и/или эквиваленты стенокардии с определением уровня предстесовой вероятности врач может предположить у пациента ИБС и определить спектр необходимых исследований [6]. При подозрении на нарушения ритма обследование всегда начинают с регистрации ЭКГ, холтеровского мониторирования (ХМ) — I класс показаний [1, 6, 7]. Однако, как показывает опыт, не всегда больные ИБС субъективно ощущают аритмию, особенно, если она возникает во время физической нагрузки (ФН). Поэтому в нашем алгоритме на следующем после ХМ этапе пациенту с ЖА мы рекомендуем

проводить пробу с ФН с целью выявления транзиторной ишемии миокарда, оценки толерантности к ФН, определения функционального класса стенокардии. Рекомендованы, как ЭКГ-нагрузочные тесты — велоэргометрия (ВЭМ), тредмил тест, так и визуализирующие стресс-методики — стресс-ЭхоКГ, перфузионная сцинтиграфия миокарда, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), магнитно-резонансная томография. Визуализирующие методики, учитывая их более высокую чувствительность и специфичность в сравнении с ЭКГ, предпочтительнее в диагностике миокардиальной ишемии. Однако у пациентов с ЖА и ИБС для проб с ФН есть дополнительные задачи — анализ «поведения» ЖА во время нагрузки (класс рекомендаций IV) и оценка временной связи её с клиническими и/или ЭКГ признаками ишемии [1, 6, 7]. Заметим, что при оценке результатов ХМ и нагрузочных проб, очень важна такая характеристика как воспроизводимость аритмических событий, которая должна отражаться во врачебном заключении наряду с другими показателями (количество и комплексность ЖА, частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), время появления значимой депрессии ST и/или ангинозных болей, толерантность к ФН и т. д.). Более того, в своих работах мы показали, что отношение врача к ЖА у больного стабильной ИБС во многом зависит от итогов нагрузочных проб [5, 8, 9]. Оценка «поведения» ЖА во время ФН очень важна, так как результаты его могут быть различны даже при положительной нагрузочной пробе. Напомним, что положительная проба с ФН оценивается по клиническим и ЭКГ данным, т.е. при возникновении ангинозного приступа, подтвержденного горизонтальной/косонисходящей депрессией сегмента ST  $\geq 1$  мм не менее чем в 2-х отведениях ЭКГ, или косовосходящей депрессией ST  $\geq 2$  мм.

Так, при положительной пробе с ФН у больного с ИБС «поведение» ЖА во время ФН может не про-

являть какой-либо связи с признаками ишемии миокарда\* (**вариант А**):

- 1) при наличии желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) в покое во время ФН они могут значительно уменьшаться по количеству/комплексности.
- 2) полностью исчезать на высоте ФН.
- 3) оставаться без изменений в течение всего теста.

Появление и/или нарастание ЖА на фоне **положительной нагрузочной пробы (вариант Б)** позволяет расценить её как ишемическую, особенно, если она возникает и/или прогрессирует одновременно с ангинозной болью и/или со значимой депрессией сегмента ST [2]. Под прогрессированием ЖА во время ФН понимают увеличение количества ЖЭК и/или комплексности. Увеличением комплексности считается появление парных (если были только одиночные) и увеличение количества ЖЭК в эпизодах ЖТ [2, 10]. Во время ХМ также можно заподозрить ишемический характер аритмии, дополнительно оценивая распределение её за сутки (например, дневное), связь ЖА с ФН, эпизодами ишемии/депрессией сегмента ST [11].

Есть еще один тип «поведения» ЖА во время ФН (**вариант В**), однозначная трактовка которого весьма не проста. Появление и/или прогрессирование ЖА на высоте нагрузки и до 3-й мин восстановительного периода без клинических и/или ЭКГ признаков миокардиальной ишемии принято считать аритмическим вариантом сомнительной пробы с ФН [12]. Действительно, достаточно сложно разобраться в происхождении ЖТ, когда она является единственным критерием прекращения пробы. В таких случаях очень важно установить или исключить ишемический генез ЖА, так как она может быть первым и единственным проявлением ишемии миокарда, а в некоторых случаях, даже задолго до появления других симптомов ИБС [2, 10, 13]. Для объяснения такого сомнительного результата пробы с ФН в 2004 г. нами был запатентован «Способ дифференциальной диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ИБС» [14]. Суть способа заключается в том, что при повторной воспроизводимой нагрузочной пробе на фоне принятого сублингвально 0,5 мг нитроглицерина (Ng) в случае значимого уменьшения ЖЭК (одиночных — на 75%, парных — на 90% и пароксизмов ЖТ — на 100%) наряду с повышением толерантности к ФН, фармакологическую пробу признают положительной, а ЖА — ишемическими [14]. Помимо парной фармакологической нагрузочной пробы с Ng при

сомнительных ее результатах рекомендовано проведение визуализирующего стресс-теста.

На клиническом примере мы хотим продемонстрировать сложность дифференцирования характера ЖТ, индуцированной ФН.

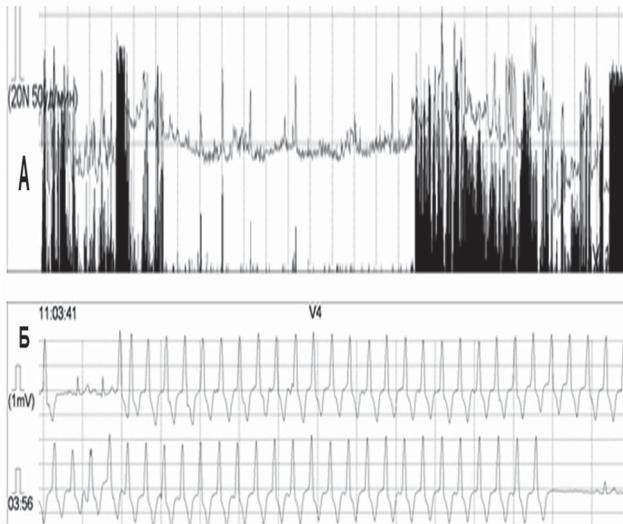
В 2004-м году к нам обратился пациент 56 лет с жалобами на периодически возникающие эпизоды сердцебиения, сопровождавшиеся одышкой, которые он связывал с ФН. Ранее считал себя относительно здоровым, катался на горных лыжах, регулярно плавал в бассейне до 1 000 м. Из сопутствующих заболеваний упоминал о периодическом повышении АД на протяжении более 20 лет с максимальными цифрами 160/90 мм рт. ст. (постоянной антигипертензивной терапии не получал). На снятой ЭКГ — синусовый ритм с ЧСС 62 в 1 мин, слабо (-) Т в отведениях с V1 по V4; слабо (+) Т в отведениях V5, V6. Изменения реполяризации без значимой динамики в сравнении с ЭКГ прежних лет. По данным ЭхоКГ: начальные признаки гипертрофии ЛЖ, признаки фиброза межжелудочковой перегородки, зон локальной сократимости не выявлено, глобальная сократительная способность сохранена (ФВ ЛЖ=60% по Симпсон). В лабораторных анализах крови — дислипидемия. По результатам ХМ: одиночные ЖЭК (с признаками парасистолии) 2-х типов, с преобладанием одного типа — 16 453 в сут.; парные моно- и полиморфные парасистолы — 172 в сут.; эпизоды неустойчивой ЖТ с частотой сокращений желудочков (ЧСЖ) до 130 в 1 мин — 295 в сут. (из них 17 — более 3-х комплексов QRS) (рис. 1 А, Б).

Итак, ЖА носила дневной характер, а в день ХМ отмечена значимая для пациента физическая активность. Эпизоды неустойчивой ЖТ регистрировались только на фоне ФН (рис. 1, А). Неустойчивая ЖТ наибольшей комплексности по времени совпадала с интенсивной ходьбой (рис. 1, Б). Изменений сегмента ST на ЭКГ не зафиксировано.

Исходно (в покое) при ЧСС 60 в 1 мин без нарушений ритма (рис.2А). Во время ВЭМ при ЧСС 100 в 1 мин возникла воспроизводимая неустойчивая ЖТ, которая послужила единственным критерием прекращения пробы (рис.2Б). Субъективно — жалобы на небольшую одышку (частота дыхательных движений 23 в 1 мин). При этом типичного ангинозного синдрома и ишемических изменений на ЭКГ не было, АД 170/80 мм рт. ст. Проба расценена как сомнительная. Следующая ВЭМ (рис.2В) была выполнена на фоне приема 500 мкг (1 тб) Ng. С учетом повышения толерантности к ФН, достижения

\* Такое «поведение» ЖА, не имеющей никакой связи с ишемией миокарда позволяет считать, что она не носит ишемический характер. Среди основных причин неишемической ЖА у больных стабильной ИБС называют дисфункцию автономной нервной системы и расстройства психологического статуса. К тому же, ЖА может иметь место задолго до развития у пациентов ИБС и быть связанными с другими состояниями и заболеваниями, например с артериальной гипертензией, дисфункцией щитовидной железы.

субмаксимальной ЧСС (136 в 1 мин) и отсутствия ЖА фармакологическая проба трактовалась как положительная. Складывалось впечатление об ишемическом характере ЖТ.



**Рисунок 1.** А – суточный тренд распределения ЖА. Б – фрагмент ХМ во время ФН – эпизод неустойчивой ЖТ. Объяснение в тексте

**Figure 1.** A – The distribution of ventricular arrhythmias (VA) per day. Fragment of Holter monitoring (HM) during exercise test – unstable ventricular tachycardia. Explanation in the text.



**Рисунок 2 (А, Б, В).** Фрагменты ВЭМ (2, А – в покое; 2, Б – на высоте ВЭМ неустойчивая ЖТ (критерий прекращения пробы); 2, В – на высоте повторной ВЭМ на фоне принятого Ng). Отведения по Небу: Dorsalis и Anterior. Скорость записи 25 мм/сек. Объяснение в тексте

**Figure 2 (A, B, C).** Fragment of the exercise test (ET) (2, A – in pretest, 2, B – unstable ventricular tachycardia at the peak of the test (stop test criterion); 2, C – at the peak of repeated ET after taking nitroglycerine). ECG leads: Dorsalis and Anterior. Recording speed 25 mm / sec. Explanation in the text.

Учитывая ЖТ, индуцированную ФН, положительную фармакологическую пробу с Ng, а также факторы риска (мужской пол, возраст (56 лет), дислипидемия), обследование пациента было продолжено. Стресс-ЭхоКГ не выявила признаков транзиторной ишемии миокарда, а коронароангиография (КАГ) — гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (КА). Все же нагрузочный характер ЖА вызывал опасения, так как известно, что ЖТ, возникающая на фоне симпатикотонии, повышает риск развития ВСС [2, 14, 15]. В качестве препаратов первой линии при индуцированных нагрузкой аритмиях показана терапия  $\beta$ -адреноблокаторами. Принимая во внимание активный образ жизни пациента, было решено назначить ему  $\beta$ -адреноблокатор. Для прогнозирования эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов выполнялась фармакологическая парная нагрузочная проба с анаприлином (60 мг), которая была положительной. Однако на фоне постоянного приема 5 мг бетаксолола при хорошем антиаритмическом (АА) эффекте появилась выраженная брадикардия (40 в 1 мин) и преходящая синоаурикулярная блокада II степени II типа с паузами до 4 с (сопровождались пресинкопэ). Выявленное побочное действие заставило отменить бетаксолол и подтолкнуло к дальнейшему поиску истинного генеза нагрузочной ЖА и возможностей ее лечения.

Отсутствие на КАГ гемодинамически значимых стенозов КА не исключало ишемический характер аритмии и для визуализации возможного ишемического субстрата, индуцированной нагрузкой ЖТ, и для оценки перфузии миокарда была выполнена ПЭТ с ВЭМ, которая выявила транзиторные локальные нарушения в бассейне передней межжелудочковой ветви левой КА. На высоте ФН во время ПЭТ была зарегистрирована ЖТ с комплексами той же формы, что и при других пробах с нагрузкой. При исследовании метаболизма жирных кислот (ЖК) в миокарде с  $^{14}\text{C}$ -бутиратом натрия отмечалось снижение экстракции ЖК преимущественно в передней стенке ЛЖ. Скорость выведения радиофармпрепарата (РФП) составляла более 40% во всех отделах ЛЖ (рис. 4). Таким образом, результаты ПЭТ в совокупности с данными фармакологической пробы с Ng подтвердили ишемический характер индуцированной нагрузкой ЖТ. Предполагаемым аритмогенным субстратом могла служить ишемия миокарда и развивающиеся на её фоне нарушения метаболизма, описать которые можно, сделав небольшой экскурс в особенности биохимических процессов в кардиомиоцитах [2]. В условиях гипоксии кардиомиоцитов кислород распределяется между окислением свободных жирных кислот (СЖК) и глюкозы, при этом продуктивность обоих энергетических путей снижается. При ишемии расщепление глюкозы осуществляется преимущественно путем анаэробного гликолиза, в результате которого образуется пируват. В свою очередь, при нехватке кислорода пируват

превращается в лактат, так как не может пройти все этапы окислительного декарбоксилирования в митохондриях. Лактат, накапливаясь в цитозоле, приводит к ацидозу внутриклеточной среды, перегрузке клеток натрием, кальцием и нарушает способность кардиомиоцитов к расслаблению и сокращению. Кроме того, избыток ионов кальция в цитозоле клетки активирует фосфолипазы, приводя к повреждению мембран кардиомиоцитов. В условиях недостатка кислорода основная часть аэробного синтеза АТФ приходится на бета-окисление СЖК. Такой путь образования АТФ в условиях ишемии метаболически невыгоден, так как требует больших затрат кислорода. В связи с этим гипоксия приводит к образованию избытка СЖК и ацетил-КоА, которые ингибируют пируват-дегидрогеназный комплекс, и ведет к дальнейшему разобщению процессов гликолиза и окислительного декарбоксилирования, а также к активации свободнорадикального окисления. Накопление продуктов свободнорадикального окисления в цитоплазме клеток также оказывает повреждающее действие на мембрану кардиомиоцитов и нарушает их функции [16, 17]. Таким образом, при гипоксии активируются процессы, лежащие в основе развития дисфункции сердечной мышцы: локальное воспаление и перекисидация, клеточный ацидоз, уменьшение синтеза АТФ, нарушение ионного равновесия. Все это в свою очередь обуславливает развитие ЭНМ и формирование очагов аритмогенеза.

В ряде экспериментальных и клинических работ было продемонстрировано, что при доказанном ишемическом характере ЖА терапия стабильной ИБС может быть дополнена метаболическими препаратами, как направление «субстратного» лечения [18-20]. В отличие от традиционных методов лечения, направленных на непосредственное улучшение коронарного кровообращения, в основе принципа действия современных цитопротекторов лежит их свойство увеличивать способность миокарда переносить ишемию, не теряя или быстро восстанавливая при этом свою функциональную активность. Гипотеза о том, что защита ишемизированной ткани от последствий окислительного стресса и восстановление энергетического баланса кардиомиоцитов, образующих очаг аритмогенеза, может привести к нормализации его электрофизиологических функций, послужила основой для назначения пациенту препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат

(Мексикор — в среднесуточной дозировке (300 мг). Входящий в его состав эмоксипин проявляет мощное антиоксидантное и цитопротекторное действие в отношении клеток миокарда. Сукцинат, в свою очередь, придает препарату выраженную антигипоксическую активность. Добавим, что препятствуя дегенерации NO (благодаря эмоксипину), мексикор обладает и вазодилатирующим эффектом [21].

В процессе лечения уже через 2 месяца приема цитопротектора при ХМ отмечалось значимое уменьшение количества и комплексности ЖЭК, а именно, снижение числа одиночных полиморфных желудочковых парасистол на 91% (с 16 453 до 1 528 в сут.); парных полиморфных — на 90% (с 172 до 17 в сут.); ЖТ не зарегистрированы (рис. 3). Оптимальный АА эффект также подтверждался результатами контрольной воспроизводимой ВЭМ в виде отсутствия ЖА высокой комплексности при достижении субмаксимальной ЧСС (123 в 1 мин).

При повторной оценке метаболизма ЖК на фоне терапии Мексикором отмечалось отсутствие индуцированной нагрузкой ЖТ и более равномерное распределение РФП, увеличение скорости выведения РФП из всех отделов ЛЖ (рис. 4 и табл. 1).

На фоне продолжающегося лечения Мексикором самочувствие больного стабилизировалось, исчезла одышка, ощущение сердцебиений. Пациенту были даны рекомендации по антигипертензивной терапии и длительному приему Мексикора 300 мг/сут. Он вернулся к обычному активному образу жизни.

Через 7 лет пациент обратился с жалобами на появление типичных ангинозных болей при ходьбе на 200 метров или подъеме в гору. Клиническая ситуация была расценена как нестабильная стенокардия. Пациент был экстренно госпитализирован.

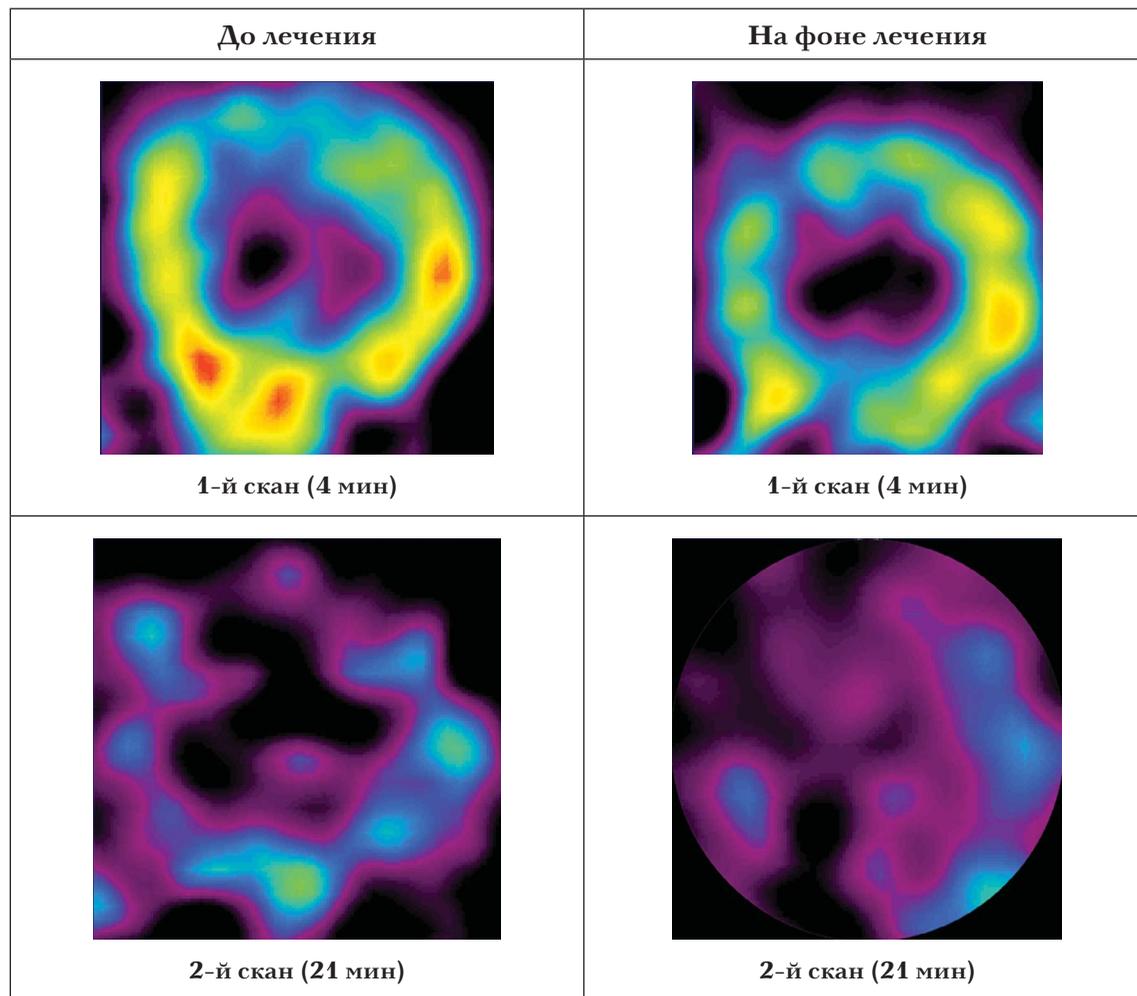
При ХМ зарегистрированы очень частые одиночные ЖЭК, преимущественно одной морфологии — 17 308/сут.; парные мономорфные ЖЭК — 1 411/сут.; эпизоды неустойчивой ЖТ — 73/сут. максимально до 9 QRS с ЧСЖ до 207 в 1 мин. Морфология ЖЭК была идентична той, что наблюдалась во время ХМ при первом обращении пациента. Повторная КАГ (через 7 лет после первой) выявила гемодинамически значимые стенозы передней межжелудочковой



**Рисунок 3.** Суточный тренд распределения ЖА при ХМ пациента на фоне приема Мексикора.

Объяснение в тексте

**Figure 3.** The distribution of VA in a patient taking Mexicor per day during HM. Explanation in the text



**Рисунок 4.** Оценка метаболизма ЖК методом ПЭТ с <sup>14</sup>С-бутиратом натрия. Объяснение в тексте  
**Figure 4.** Estimation of fatty acid metabolism by positron emission tomography with <sup>14</sup>C-butyrate Na. Explanation in the text

**Таблица 1.** Исследование метаболизма ЖК в миокарде методом ПЭТ с <sup>14</sup>С-бутиратом натрия. Скорость выведения РФП до и на фоне лечения Мексикором (объяснение в тексте).  
**Table 1.** Estimation of fatty acid metabolism by positron emission tomography with <sup>14</sup>C-butyrate Na. Excretion of the radiopharmaceutical isotope before and during the Mexicor treatment (explanation in the text).

Сегменты ЛЖ/ Left ventricular segments	До лечения Мексикором/ Before Mexicor treatment (%)	На фоне лечения Мексикором/ During Mexicor treatment (%)
<i>Верхушечные сегменты/ Apical segments</i>		
Передняя стенка/Apical anterior	59	82
Боковая стенка/Apical lateral	54	80
Нижняя стенка/Apical inferior	56	70
МЖП/Apical septal	57	76
<i>Средние сегменты/ Mid - cavity segments</i>		
Передняя стенка/ Mid anterior	62	76
Боковая стенка/ Mid lateral	58	71
Нижняя стенка/ Mid inferior	60	80
МЖП/ Mid septal	65	64
<i>Базальные сегменты/ Basal segments</i>		
Передняя стенка/ Basal anterior	60	70
Боковая стенка/ Basal lateral	57	71
Нижняя стенка/ Basal inferior	56	65
МЖП/ Basal septal	61	78

ветви левой КА: 70-75% в средней трети, локальный стеноз на границе средней и дистальной трети до 70%, стеноз устья диагональной ветви до 65%. Выполнена ангиопластика и стентирование передней межжелудочковой артерии (2 стента) с достижением оптимального ангиографического результата. Был возобновлен прием Мексикора (300 мг/сут.). В течение 4 лет после реваскуляризации миокарда ангинозные боли не рецидивировали. Контрольные ХМ и нагрузочные тесты в динамике демонстрировали хороший АА эффект.

## Обсуждение

Суммируя литературные данные, основанные на результатах многоцентровых исследований, и собственный опыт, необходимо признать, что в проблеме ЖА у пациентов с ИБС, выборе АА терапии остаётся много нерешенных вопросов. В тех случаях, когда очаг аритмии совпадает с зоной ишемии, успешная реваскуляризация миокарда оказывает полный АА эффект, способствует повышению выживаемости больных и снижению ВСС в течение длительного периода наблюдения [1, 22]. И по нашим данным ишемическая ЖА, особенно ЖТ, представляет собой аритмию с самым неблагоприятным прогнозом, а АА эффект реваскуляризации миокарда составляет от 84% в раннем послеоперационном периоде до 65% через 12 месяцев [2, 9].

Оценить поведение ЖА, подтвердить её ишемическое происхождение можно с помощью ХМ, пробы с ФН, парных фармакологических нагрузочных тестов с Ng [1, 2, 5, 12]. Эти, казалось бы, рутинные и вполне доступные исследования во многом помогают пролить свет на генез ЖА и выбрать верную тактику ведения больных ИБС с сопутствующей аритмией. Особенно они бывают полезны в тех сомнительных случаях, когда единственным критерием прекращения нагрузочной пробы является индуцированная нагрузкой ЖА/ЖТ. Если допустить ошибку в интерпретации такой пробы, то она может иметь очень серьезные последствия — ВСС.

Именно такой клинический случай был представлен вниманию читателей. Сложность его была связана как с анализом индуцированной ФН аритмии, так и с выбором последующей лечебной тактики. Трудности трактовки генеза такой ЖТ были в том, что она не сопровождалась ни клиническими, ни электрографическими признаками ишемии миокарда и не объяснялась результатами КАГ. Однако мы никогда не можем быть убеждены в «доброкачественном» характере индуцированной нагрузкой ЖТ. В литературе неоднократно описаны случаи выявления сначала ЖА, и лишь спустя достаточно продолжительное время были диагностированы серьезные заболевания сердца [23, 24].

В данном конкретном случае нельзя было пренебрегать тем, что индуцированная ФН воспроизводимая ЖТ купируется Ng, и это заставляло нас искать доказательств ишемической природы аритмии. Как известно, симпатозависимый характер ЖТ часто связан с ишемией миокарда в связи с особенностями иннервации миокарда — ишемические изменения в передней стенке ЛЖ приводят к повышению активности симпатических афферентных нервов [25]. Предположение об ишемическом характере ЖА, основанное на положительной фармакологической пробе с Ng, объяснимо тем, что механизм действия Ng связан с высвобождением активного вещества оксида азота (NO) в гладкой мускулатуре сосудов. Впоследствии было установлено, что в нормальных физиологических условиях NO служит не только мощным вазодилататором, но и тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов, защищая, таким образом, сосудистую стенку от патологической перестройки с последующим развитием атеросклероза и атеротромбоза [26]. Кроме того, опираясь на данные литературы, исчезновение стрессиндуцированной гипоперфузии миокарда на фоне приема Ng при интактных КА свидетельствует в пользу сосудодвигательной дисфункции КА как причины нарушения микроциркуляции (динамическая обструкция) [27-28].

Продолжая обследование пациента, удалось ближе подойти к выяснению характера ЖТ. Известно, что метод ПЭТ с <sup>14</sup>С-бутиратом натрия с высокой точностью определяет участки ишемии миокарда (до появления признаков ишемии на ЭКГ и ЭхоКГ) [29]. Результаты ПЭТ у нашего пациента были свидетельством ишемического генеза ЖТ и могли быть обусловлены сосудодвигательной дисфункцией КА, создающей условия для ишемии при ФН, и, как следствие — приводящей и к локальному нарушению метаболизма в миокарде, и развитию электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), проявляющейся индуцированной нагрузкой ЖТ.

Не только трудности диагностики заставляли нас продолжать обследование в поиске истинной причины ЖА. Ситуация с лечением осложнялась тем, что необходимые в случаях нагрузочной ЖТ β-адреноблокаторы оказались противопоказаны из-за возникшей симптомной синоатриальной (СА) блокады. Нужно было искать пути как к лечению больного с ишемической ЖТ, так и к профилактике возможных серьезных осложнений. В тот момент от имплантации ЭКС, которая позволила бы назначить показанные ему β-адреноблокаторы, он категорически отказывался. Нас вдохновила существующая гипотеза, что ишемические ЖА обусловлены каскадом нарушений метаболизма в ишемизированном миокарде. Она заставила нас думать, что восста-

новление метаболизма кардиомиоцитов может привести к «нормализации» электрофизиологических функций очага аритмогенеза. Получив подтверждение о нарушениях микроциркуляции по данным ПЭТ с бутиратом натрия, мы начали лечение нашего пациента Мексикором. Доказательством правильности выбора тактики послужили положительные результаты АА эффективности Мексикора, подтвержденные ХМ, нагрузочной пробой и контрольной ПЭТ на фоне лечения.

На наш взгляд, дальнейший ход клинических событий следовал по следующему сценарию. Сосудодвигательная дисфункция артерий коронарного русла как причина ишемии миокарда на микроциркуляторном уровне с нарушениями метаболизма в кардиомиоцитах были патогенетическими факторами в механизме возникновения ишемической ЖТ при первичном обращении пациента. Со временем развившиеся дисфункция и микроповреждения эндотелия вкупе с дислипидемией привели к постепенному развитию и прогрессированию атеросклероза КА и уже динамической, а органической обструкции КА. Подтверждением тому послужили совпадение обнаруженной на ПЭТ зоны ишемии и в дальнейшем зон стенозов КА.

## Заключение

Итак, принимая во внимание этиологические и триггерные факторы ЖА, фоновую клиническую ситуацию, мы делаем акцент на важности определения характера аритмии у пациента с ИБС — ишемического и, не обусловленного ишемией миокарда. Отнюдь не всегда аритмия у больного ИБС связана с самим заболеванием, как не всегда она является жизнеугрожающей и заставляющей принимать экстренные меры. Такие характеристики ишемической ЖА как воспроизводимость, АА ответ на нитраты, могут составлять важное звено в диагностике, выборе метода лечения и прогнозировании его эффективности. Помимо ишемии есть и другие причины для появления ЖА у больного стабильной ИБС и поиск этиологии аритмии — залог успеха в её устранении. Сочетание у больного ИБС с ишемическими ЖА стандартной антиангинальной терапии с метаболическими препаратами (в частности, Мексикором) не лишено оснований и может быть важным дополнением особенно у тех пациентов, которым реваскуляризация миокарда не показана.

Очевидно, выбор метода лечения ЖА у пациента со стабильной ИБС должен быть индивидуальным и патогенетически обоснованным, ибо насколько разнообразен характер развития аритмий у этих больных, настолько должны отличаться и подходы к их лечению.

Кроме того, данным сообщением (описанием сложного клинического случая) мы хотим привлечь внимание кардиологов и врачей, выполняющих нагрузочные пробы, к индуцированным ФН желудочковым нарушениям ритма, даже если они не сопровождаются клиническими и электрокардиографическими признаками ишемии миокарда. ЖТ у пациентов с факторами риска ИБС, индуцированная ФН, может быть ее дебютом.

## Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов / The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы / References

1. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. <http://eurheartj.oxfordjournals.org>.
2. Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. Вестник Аритмологии. 2002; 30: 31–9.  
Treshkur T.V. Clinical and electrocardiographic characteristics of ischemic ventricular arrhythmias. Vestnik Aritmologii. 2002; 30: 31–9 [In Russian].
3. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A.C. et al. Neurohumoral Features of Myocardial Straining Due to Sudden Emotional Stress. N Eng J Med. 2005; 35: 539–48.
4. Lampert R., Jain D., Burg M.M. et al. Destabilizing Effects of Mental Stress on Ventricular Arrhythmias in Patients with Implantable Cardioverter-Defibrillators. Circulation. 2000; 101: 158–164.
5. Рыньгач Е.А., Трешкур Т.В., Татаринова А.А. и др. Алгоритм ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями высоких градаций. Терапевтический архив. 2017; 89(1): 94–102.  
Ryngach E.A., Treshkur T.V., Tatarinova A.A. et al. Algorithm for the management of patients with stable coronary artery disease and high-grade ventricular arrhythmias. Therapeutic Archive. 2017; 89(1): 94–102. [In Russian].
6. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal. 2013; 34: 2949–3003.
7. Pedersen C.T., Kayemai I.G., Kalman N.J. et al. EHRA/HRS/APHR expert consensus on ventricular arrhythmias. Heart Rhythm. 2014; 11(10): 166–96.
8. Treshkur T., Panova E., Chmelevsky M. et al. Determination of genesis and localization of ventricular ectopic focus in a patient with coronary artery disease. Exp Clin Cardiol. 2014; 20(8): 2388–2394.
9. Жабина Е.С., Тулинцева Т.Э., Рыньгач Е.А. и др. Желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой. Вестник Аритмологии. 2017; 87: 49–54.  
Zhabina E.S., Tulintseva T.E., Ryngach E.A. et al. Ventricular arrhythmias induced by exercise. Vestnik Aritmologii. 2017; 87: 49–54 [In Russian].
10. Hanson M.W., Morris E.I., Borges-Neto S. et al. Analysis of cardiac arrhythmias during dobutamine pharmacologic stress testing in

- nuclear cardiology as related to the presence or absence of baseline arrhythmias. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1997; 4(5): 372–378.
11. Макаров Л.М., Колодятова В.Н., Куприянова О.О. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 2(106): 6–71. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O. et al. Russian National recommendations on the use of techniques Holter monitoring in clinical practice. *Journal of Cardiology*. 2014; 2(106): 6–71 [In Russian].
  12. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва. МЕДпресс-информ. 2003: 68–69.
  13. Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional tests in cardiology. Moskva. MEDpress-inform. 2003: 68–69 [In Russian].
  14. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. Москва 2013. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moskva 2013 [In Russian].
  15. Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Демидова М.М. и др. Способ диагностики ишемических желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца (2006). Интернет-ресурс: <http://bd.patent.su/2280000-2280999/pat/servl/servlet4390.html> (Дата обращения: 05 июля 2018). Treshkur T.V., Parmon E.V., Demidova M.M. et al. Method for diagnosing ischemic ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease 2006. Internet resource: <http://bd.patent.su/2280000-2280999/pat/servl/servlet4390.html>. (Date of the application: 05.07.18.) [In Russian].
  16. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В. и др. Возможности метаболической терапии у больных с ишемическими желудочковыми аритмиями. *Вестник Аритмологии*. 2006; 44: 5–11. Shlyakhto E.V., Treshkur T.V., Parmon E.V. et al. Possibilities of metabolic therapy in patients with ischemic ventricular arrhythmias. *Vestnik Aritmologii*. 2006; 44: 5–11. [In Russian].
  17. Цапко Л.П., Афанасьев С.А., Максимов И.В. Перспективы метаболической терапии при патологии сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2016; 31(4): 7–13. Tsapko L.P., Afanasiev S.A., Maksimov I.V. Prospects for metabolic therapy in the heart diseases. *The Siberian medical journal*. 2016; 31(4): 7–13 [In Russian].
  18. Цветкова О.А., Грачева Е.И. Роль метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца. *Русский медицинский журнал*. 2013; 4: 225–231. Tsvetkova O.A., Gracheva E.I. The role of metabolic therapy in the treatment of coronary heart disease. *Russian Medical Journal*. 2013; 4: 225–231 [In Russian].
  19. Рыньгач Е.А., Татарина А.А., Рыжкова Д.В. и др. Антиаритмические возможности кардиоцитопротекторов в лечении пациентов ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 9(137): 29–34. Ryngach E.A., Tatarina A.A., Ryzhkova D.V. et al. Antiarrhythmic action of cardiocytoprotectors in treatment of ischemic heart disease with ventricular arrhythmias. *Russ J Cardiol*. 2016; 9(137): 29–34 [In Russian].
  20. Сыренский А.В., Галагудза М.М., Егорова Е.И. и др. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2008; 94(10): 1171–1180. Syrensky A.V., Galagudza M.M., Egorova E.I. et al. Influence of changes in the metabolic and antioxidant status of the myocardium on the severity of its ischemic and reperfusion defect. *Russian Journal of Physiology*. 2008; 94 (10): 1171–1180 [In Russian].
  21. Михин В.П., Харченко А.В., Николенко Т.А. и др. Изучение эффективности применения препарата Мексикор для лечения нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2008; 4: 74–81. Mikhin V.P., Kharchenko A.V., Nikolenko T.A. et al. A study of the efficacy of Mexicor for the treatment of rhythm disturbances in patients with coronary heart disease *Kursk scientific and practical herald «Man and his health»*. 2008; 4: 74–81 [In Russian].
  22. Ягудина Р.И., Овчинникова Л.К., Аринина Е.Е. Практические рекомендации по выбору лекарственных средств. Сборник алгоритмов выбора ЛС. Ремедиум. 2010; 384 с. Yagudina R.I., Ovchinnikova L.K., Arinina E.E. Practical recommendations on the choice of medicines. *Collection of algorithms for choosing drugs*. Remedium. 2010; 384 p. [In Russian].
  23. Windecker St., Kolh Ph., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2014; 35(37): 2541–619.
  24. Noda T., Shimizu W., Taguchi A. et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiology*. 2005; 46(7): 1288–1294.
  25. Santoro F., Biase L. Di, Hranitzky P. et al. Ventricular fibrillation triggered by PVCs from papillary muscles: clinical features and ablation. *J Cardiovasc Electrophysiology*. 2014; 25(11): 1158–1164.
  26. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А. и др. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. *Российский медицинский журнал*. 2000; 2: 54–57. Vakhlyayev V.D., Nedostup A.V., Tsaregorodtsev D.A. et al. The role of humoral factors in the pathogenesis of cardiac arrhythmias. *Russian Medical Journal*. 2000; 2: 54–57 [In Russian].
  27. Ignarro L.J., Wei Lun. Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview. *J Card Surg*. 2002; 17(4): 301–6.
  28. Klocke J., Baird M.G., Lorell B.H. et al. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging. *Circulation*. 2003; 108: 1404.
  29. Hesse B., Lindhardt T.B., Acampa W. et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging. *Eur. J. Nucl. Med Mol Imaging*. 2008; 35(4): 851–885.
  30. Рыжкова Д.В., Савичева И.Ю., Тютин Л.А. Применение позитронной эмиссионной томографии с новым радиофармпрепаратом <sup>11</sup>C-бутиратом натрия для оценки состояния миокарда у пациентов с ИБС. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1999; 5: 18–21. Ryzhkova D.V., Savicheva I.Yu., Tyutin L.A. The use of positron emission tomography with a new radiopharmaceutical <sup>11</sup>C-butyrate sodium for evaluation of myocardial state in patients with ischemic heart disease. *Herald of radiology and radiology*. 1999; 5:18–21 [In Russian].



Статья получена/Article received 06.07.2018 г.  
 Принята к публикации/Adopted for publication  
 17.09.2018 г.