

DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-1-50-56

Фибрилляция предсердий трансплантированного сердца

М.Х. Лепшокова, Е.Д. Космачева, В.А. ПорхановГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края,
350086, Россия, Краснодарский край, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167Контактная информация: Марина Халисовна Лепшокова, врач-кардиолог кардиологического отделения № 3
НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, e-mail: mlepshok@mail.ru

Дата поступления статьи: 14.06.2017

Принята в печать: 12.10.2017

Нарушения сердечного ритма после трансплантации сердца – актуальный и малоизученный вопрос современной трансплантологии. Одной из наиболее часто встречающихся аритмий является фибрилляция предсердий, которая так же, как и в общей популяции, может быть причиной кардиоэмболических осложнений и, соответственно, влияет на качество жизни и прогноз реципиентов. Особенности эпидемиологии, классификации, механизмов развития и терапии фибрилляции предсердий после трансплантации сердца отражены в данной работе.

Ключевые слова: трансплантация сердца, фибрилляция предсердий, денервация

Лепшокова М.Х., Космачева Е.Д., Порханов В.А. Фибрилляция предсердий трансплантированного сердца. Трансплантология. 2018;10(1):50–56. DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-1-50-56

Atrial fibrillation after heart transplantation

M.Kh. Lepshokova, E.D. Kosmachova, V.A. PorkhanovResearch Institute – Regional Clinical Hospital № 1. n.a. prof. S.V. Ochapovsky,
167 1 Maya Str., Krasnodar Region, Krasnodar 350086 RussiaCorrespondence to: Marina Kh. Lepshokova, Cardiologist of Cardiology Department No. 3, Research Institute –
Regional Clinical Hospital № 1. n.a. prof. S.V. Ochapovsky, e-mail: mlepshok@mail.ru

Received: 14 June 2017

Accepted for publication: 12 October 2017

Arrhythmias in heart transplant recipients remain an important but under-studied issue in transplant medicine. One of the most common arrhythmias, atrial fibrillation can cause cardioembolic complications in transplant recipients, in the same way as in general population and, accordingly, affect the quality of life and the prognosis. This review discusses epidemiology, classification, mechanisms of development, and therapy of atrial fibrillation after heart transplantation.

Keywords: heart transplantation, atrial fibrillation, denervationLepshokova M.Kh., Kosmachova E.D., Porkhanov V.A. Atrial fibrillation after heart transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(1):50–56. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-1-50-56

ОТС – ортотопическая трансплантация сердца

Эпидемиология

Трансплантация сердца является уникальной хирургической методикой радикального лечения хронической сердечной недостаточности. Хирургическая техника данной операции подразумевает полную денервацию трансплантата, изоляцию легочных вен, а послеоперационный период требует постоянного приема иммуносупрессивных препаратов, предотвращающих отторжение аллографта. Эти три фактора определяют механизмы развития нарушений сердечного

ритма у реципиентов и подходы к их терапии. Так же, как и в общей популяции, фибрилляция предсердий у данной категории пациентов является независимым фактором, который увеличивает риск ишемического инсульта, частоту госпитализаций, ухудшает прогноз и качество жизни больных [1]. Фибрилляция предсердий оказывается одной из наиболее часто встречающихся тахикардий у пациентов после трансплантации сердца. По данным различных авторов, частота фибрилляции предсердий у реципиентов донорского сердца составляет от 0,3 до 24% [2–4]. Столь

широкий диапазон объясняется различным периодом наблюдения и количеством пациентов в проведенных исследованиях. Интересным является тот факт, что распространенность фибрилляции предсердий после ортотопической трансплантации сердца (ОТС) по бикавальной методике ниже, чем при использовании биатриальной методики: 9,7% и 37,1% соответственно [5]. Вероятными причинами данных различий могут быть меньшая частота трикуспидальной регургитации и более полное сохранение архитектуры предсердий при бикавальной технике [6]. Частота возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий после трансплантации ниже по сравнению с другими кардиохирургическими вмешательствами. Денервация органа и изоляция легочных вен с исходящей из них триггерной активностью [7], способствующей формированию и поддержанию фибрилляции, обуславливают меньший риск развития данной аритмии после трансплантации сердца.

Классификация

С учетом прогностической значимости и механизмов, лежащих в основе данной аритмии у пациентов после ОТС, фибрилляцию предсердий принято классифицировать на раннюю послеоперационную (в течение 1 месяца после операции) и позднюю (через 1 месяц и более после ОТС) [7].

Согласно данным наиболее крупных исследований (Vaseghi et al., 2008; Dizon et al., 2009; Dasari et al., 2010; Chang et al., 2013; Noheira et al., 2013), ранняя послеоперационная фибрилляция предсердий встречается в 6% случаев, у 1/3 пациентов ассоциировалась с отторжением аллографта и не связана с плохим прогнозом. Поздняя послеоперационная фибрилляция предсердий наблюдается реже (4%), но ассоциируется со значительно худшим прогнозом [3, 8–10]. По данным Ravri et al., фибрилляция предсердий у реципиентов ассоциируется с трехкратным повышением риска смерти [11]. Наиболее частыми патологическими состояниями, в рамках которых развивается фибрилляция предсердий, являются: реакция отторжения трансплантата (50%); болезнь коронарных артерий аллографта (25%); сепсис и полиорганная недостаточность (25%) [12]. Трансплантированное сердце служит классическим примером полной вегетативной блокады. Денервация способствует повышению чувствительности к эндогенным катехоламинам и аденозину вследствие увеличения количества

рецепторов, вырабатываемых на поверхности клеток миокарда. Отсутствие воздействия центральных нервных влияний на функцию аллографта, а также хирургическая изоляция легочных вен, которая происходит в рамках трансплантации, позволяют подтвердить гипотезу о том, что фибрилляция предсердий после трансплантации сердца является индикатором патологических изменений миокарда ишемического или иммунологического генеза, а также неадекватного нейрогуморального фона. Ряд исследований [3, 7–9, 11] позволил выявить основные причины, приводящие к развитию посттрансплантационной фибрилляции предсердий (таблица).

Таблица. Причины развития посттрансплантационной фибрилляции предсердий

Table. Causes of posttransplant atrial fibrillation

Посттрансплантационная фибрилляция предсердий	
Ранняя (в течение 1 месяца после операции)	Поздняя (через 1 месяц после операции)
Реакция отторжения трансплантата	Реакция отторжения трансплантата
Инотропная поддержка	Васкулопатия аллографта
Перикардиальный выпот	Сепсис
Сепсис	Поздняя дисфункция трансплантата
Первичная дисфункция трансплантата	Клапанная регургитация
	Триггерная активность в области верхней полой вены, нижней полой вены, коронарного синуса

Наиболее частыми факторами, обуславливающими развитие данной аритмии в раннем послеоперационном периоде, являются механическое воздействие на сердце, перикардит, использование инотропных препаратов в периоперационном периоде, нарушение баланса автономной нервной системы и реакция отторжения аллографта [2, 4].

Длительность ишемии аллографта. Продолжительная ишемия трансплантата является фактором, который способствует повреждению проводящей системы миокарда. Поврежденные участки миокарда, замещаясь соединительной тканью, обеспечивают его электрическую гетерогенность. У пациентов, у которых длительность ишемии трансплантата составила более 4 часов, отмечена значительно более высокая 30-дневная и годовая смертность [13, 14].

Денервация и реиннервация трансплантата. Как упоминалось ранее, трансплантированное сердце характеризуется полной денервацией. Отсутствие парасимпатической регуляции обу-

словливает высокую частоту сердечных сокращений в покое и отсутствие variability ритма сердца [15, 16]. С течением времени (как правило, через 1 год после операции) отмечаются признаки частичной реиннервации, однако степень реиннервации и соотношение симпатического и парасимпатического компонентов существенно различаются как у разных пациентов, так и у одного и того же больного с течением времени. Подобная гетерогенность создает основу для развития нарушений сердечного ритма [17].

Васкулопатия аллографта – это патологический процесс, в основе которого лежат дисфункция эндотелия и развитие множественных очагов гиперплазии интимы сосудистой стенки и который приводит к обструктивному поражению коронарных артерий [18]. Последующая ишемия миокарда, обусловленная поражением коронарных артерий трансплантата, является пусковым звеном для развития нарушений ритма сердца. Наиболее часто она ведет к развитию желудочковых нарушений ритма, реже оказывается причиной фибрилляции предсердий [19].

Неспецифическая поздняя дисфункция трансплантата. Этим термином принято обозначать дисфункцию сердечного трансплантата в отсутствие васкулопатии аллографта и признаков отторжения по данным эндомикардиальной биопсии. Развитие нарушений ритма сердца происходит ввиду дилатации его камер и развития электрической гетерогенности [20].

Реакция отторжения трансплантата. Лимфоцитарная инфильтрация, миокардиальный некроз и отек, развивающиеся при реакциях острого отторжения, ведут к возникновению участков фиброза в миокарде предсердий, которые служат морфологическим субстратом для развития аритмии [21–23].

Лечение

Лечение реципиентов донорского сердца с фибрилляцией предсердий зависит от конкретных причин и механизмов, приведших к возникновению этой аритмии у конкретного больного.

Ранняя послеоперационная фибрилляция предсердий. Подход к лечению этой формы послеоперационной фибрилляции предсердий зависит от результатов эндомикардиальной биопсии. При наличии признаков отторжения трансплантата интенсифицируют иммуносупрессивную терапию и производят повторную биопсию с целью подтверждения резолюции

реакции отторжения. При персистирующей форме фибрилляции предсердий, если предыдущий результат биопсии не выявил признаков отторжения, необходимо выполнение повторной эндомикардиальной биопсии через неделю. Интенсивная терапия реакции отторжения, нормализация электролитного баланса и прекращение инотропной поддержки часто способствуют купированию аритмии. Электрическая кардиоверсия является основным методом восстановления синусового ритма у реципиентов донорского сердца с фибрилляцией предсердий с сохраняющейся, несмотря на лечение отторжения и устранение причин возникновения, аритмией, а также при гемодинамической нестабильности.

Назначение антиаритмических препаратов сопряжено с риском фармакологического взаимодействия с ингибиторами кальциевого насоса и опасностью развития тяжелой брадикардии, в исключительной форме требующей применения искусственных водителей ритма [24, 25]. Важно отметить, что после кардиоверсии и прекращения приема антиаритмических препаратов в отсутствие рецидива реакции отторжения или тяжелой болезни коронарных артерий аллотрансплантата рецидив фибрилляции предсердий обычно не развивается (Vaseghi et al., 2008). Таким образом, в большинстве наблюдений терапия антиаритмическими препаратами может быть прекращена в максимально ранний срок с последующей отменой антикоагулянта через 1 месяц [17].

Поздняя послеоперационная фибрилляция предсердий

Как и при ранней послеоперационной фибрилляции предсердий, развитие данной формы аритмии служит показанием для проведения внеочередной эндомикардиальной биопсии и эхокардиографического исследования. Так как реакция отторжения является частой причиной поздней послеоперационной фибрилляции предсердий, назначение стресс-терапии глюкокортикоидами обосновано до получения результатов эндомикардиальной биопсии. Ввиду того, что риск васкулопатии аллографта возрастает по мере увеличения срока с момента трансплантации сердца, эндомикардиальная биопсия должна быть дополнена коронароангиографией, особенно при сочетании васкулопатии с дисфункцией левого желудочка, выявленной при эхокардиографическом исследовании. В настоящее время не существует единого мнения в отношении выбора и

продолжительности антикоагулянтной терапии. Особенности больных после пересадки сердца являются значительный риск кровотечения в раннем послеоперационном периоде, а также необходимость проведения эндомиокардиальных биопсий. Ряд авторов считают, что всем пациентам с фибрилляцией предсердий показано назначение антикоагулянтной терапии независимо от CHA₂DS₂-VASc-риска [7]. Предпочтение следует отдавать новым оральным антикоагулянтам или гепаринам. Ряд наблюдений продемонстрировал хорошие результаты катетерной аблации пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий [19, 26, 27]. В случае выполнения катетерной аблации прекращение антикоагулянтной терапии рекомендовано через 1 месяц после успешного оперативного вмешательства [27].

Особенности назначения некоторых групп препаратов

Как правило, у большинства реципиентов донорского сердца после купирования первого эпизода фибрилляции предсердий в последующем аритмия не рецидивирует [28], соответственно, и длительная антиаритмическая терапия им не показана. Наиболее часто используемым антиаритмиком является амиодарон, реже применяют прокаинамид и флекаинид [28].

Амиодарон. Особенность использования амиодарона заключается в длительном периоде его полувыведения, обуславливающим длительное лекарственное взаимодействие с ингибиторами кальцинеина. Амиодарон метаболизируется в печени при участии цитохрома P450, ингибируя действие изоферментов 1A2, 2C9, 2D6, 3A4 и P-гликопротеина. Метаболизм такролимуса, эверолимуса и циклоспорина происходит также в печени при участии изофермента CYP3A4 и белка-переносчика P-гликопротеина. Таким образом, назначение амиодарона ведет к увеличению кон-

центрации в крови иммуносупрессивных препаратов [29–31]. Это диктует необходимость частого мониторинга и коррекции назначаемой дозы иммуносупрессантов. Оптимальная длительность терапии амиодароном составляет не более 3 месяцев ввиду высокого риска осложнений на фоне лекарственного взаимодействия [28]. Также, учитывая длительный период полувыведения амиодарона, мониторинг уровня иммуносупрессоров необходимо продолжить в течение нескольких недель после отмены амиодарона.

Бета-адреноблокаторы и недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. Как указывалось выше, денервация сердца обуславливает высокую частоту сердечных сокращений в покое и незначительный прирост ритма сердца при физической нагрузке. Назначать данные препараты, оказывающие отрицательное хронотропное действие, следует с осторожностью ввиду риска существенного снижения переносимости физических нагрузок.

Антикоагулянтная терапия. В ранние сроки после оперативного лечения целесообразно назначение низкомолекулярных гепаринов или новых оральных антикоагулянтов из-за необходимости частого проведения эндомиокардиальных биопсий. Назначение варфарина помимо строгого мониторинга международного нормализованного отношения требует проведения частых анализов концентрации циклоспорина или такролимуса ввиду возможного лекарственного взаимодействия.

Заключение

Пациенты после трансплантации сердца, являясь уникальной группой, нуждаются в особом подходе к выбору лечебной тактики при нарушениях сердечного ритма. Фибрилляция предсердий у этих больных может служить индикатором состояний, требующих незамедлительной терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
CONFLICT OF INTERESTS. Authors declare no conflict of interest.

ФИНАНСИРОВАНИЕ. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
FINANCING. The study was performed without external funding.

Литература

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
2. Cohn W.E., Gregoric I.D., Rado-vancevic B., et al. Atrial fibrillation after cardiac transplantation: experience in 498 consecutive cases. *Ann. Thorac. Surg.* 2008;85(1):56–58. PMID:18154778 DOI:10.1016/j.athoracsur.2007.07.037
3. Dizon J., Chen K., Bacchetta M., et al. A comparison of atrial arrhythmias after heart or double-lung transplantation at a single center. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(22):2043–2048. PMID:19926011 DOI:10.1016/j.jacc.2009.08.029
4. Cui G., Tung T., Kobashigawa J., et al. Increased incidence of atrial flutter associated with the rejection of heart transplantation. *Am. J. Cardiol.* 2001;88(3):280–284. PMID:11472708
5. Grant S.C., Khan M.A., Faragher E.B., et al. Atrial arrhythmias and pacing after orthotopic heart transplantation: bicaval versus standard atrial anastomosis. *Heart J.* 1995;74(2):149–153. PMID:7546993 PMID:PMC483990
6. Weiss E.S., Nwakanma L.U., Russell S.B., et al. Outcomes in bicaval versus batrial techniques in heart transplantation: an analysis of the UNOS database. *J. Heart Lung Transplant.* 2008;27(2):178–183. PMID:18267224 DOI:10.1016/j.healun.2007.11.003
7. Hamon D., Taleski J., Vaseghi M., et al. Arrhythmias in the Heart Transplant Patient. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* 2014;3(3):149–155. PMID:26835083 PMID:PMC4711495 DOI:10.15420/aer.2014.3.3.149
8. Chang H.Y., Lo L.W., Feng A.N., et al. Long-term follow-up of arrhythmia characteristics and clinical outcomes in heart transplant patients. *Transplant. Proc.* 2013;45(1):369–375. PMID:23375324 DOI:10.1016/j.transproceed.2012.09.116
9. Noheria A., Patel S.M., Mirzoyev S., et al. Decreased postoperative atrial fibrillation following cardiac transplantation: the significance of autonomic denervation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2013;36(6):741–747. PMID:23437907 DOI:10.1111/pace.12102
10. Dasari T.W., Pavlovic-Surjancev B., Patel N., et al. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of atrial fibrillation and atrial flutter after heart transplantation. *Am. J. Cardiol.* 2010;106(5):737–741. PMID:20723655 DOI:10.1016/j.amjcard.2010.04.035
11. Pavri B.B., O’Nunain S.S., Newell J.B., et al. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995;25(7):1673–1680. PMID:7759722
12. Vaseghi M., Boyle N.G., Kedia R., et al. Supraventricular tachycardia after orthotopic cardiac transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(23):2241–2249. PMID:18534271 DOI:10.1016/j.jacc.2008.02.065
13. Russo M.J., Chen J.M., Sorabella R.A., et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007;133(2):554–559. PMID:17258599 DOI:10.1016/j.jtcvs.2006.09.019
14. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y., et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report – 2010. *J. Heart Lung Transplant.* 2010;29(10):1104–1118. PMID:208701654 DOI:10.1016/j.healun.2010.08.004
15. Kim D.T., Luthringer D.J., Lai A.C., et al. Sympathetic nerve sprouting after orthotopic heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2004;23(12):1349–1358. PMID:15607663 DOI:10.1016/j.healun.2003.10.005
16. Uberfuhr P., Frey A.W., Ziegler S., et al. Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans: regional differences assessed by heart rate variability and positron emission tomography. *J. Heart Lung Transplant.* 2000;19(4):317–323. PMID:10775810
17. Vaseghi M., Lellouche N., Ritter H., et al. Mode and mechanisms of death after orthotopic heart transplantation. *Heart Rhythm.* 2009;6(4):503–509. PMID:19324311 PMID:PMC3766739 DOI:10.1016/j.hrthm.2009.01.005
18. Воронина Т.С., Раскин В.В., Фролова Ю.В., Дземешкевич С.Л. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца и системный атеросклероз: сходства и различия. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2014.(3):16–20.
19. Vaseghi M., Boyle N.G., Kedia R., et al. Supraventricular tachycardia after orthotopic cardiac transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(23):2241–2244. PMID:18534271 DOI:10.1016/j.jacc.2008.02.065
20. Pahl E., Crawford S.E., Cohn R.A., et al. Reversal of severe late left ventricular failure after pediatric heart transplantation and possible role of plasmapheresis. *Am. J. Cardiol.* 2000;85(6):735–739. PMID:12000049
21. Cui G., Tung T., Kobashigawa J., et al. Increased incidence of atrial flutter associated with the rejection of heart transplantation. *Am. J. Cardiol.* 2001;88(3):280–284. PMID:11472708 DOI:10.1016/S0002-9149(01)01641-1
22. Ahmari S.A., Bunch T.J., Chandra A., et al. Prevalence, pathophysiology, and clinical significance of post-heart transplant atrial fibrillation and atrial flutter. *J. Heart Lung Transplant.* 2006;25(10):53–60. PMID:16399531 DOI:10.1016/j.healun.2005.07.017
23. Khan M., Kalahasti V., Rajagopal V., et al. Incidence of atrial fibrillation in heart transplant patients: long-term follow-up. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006;17(8):827–831. PMID:16903960 DOI:10.1111/j.1540-8167.2006.00497.x
24. Collins K.K., Thiagarajan R.R., Chin C., et al. Atrial tachyarrhythmias and permanent pacing after pediatric heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2003;22(10):1126–1133. PMID:14550822
25. Медикаментозная терапия в пери-трансплантационном периоде. В кн.: Трансплантация сердца: национальные клинические рекомендации. М., 2013: 21–22.
26. Nof E., Stevenson W.G., Epstein L.M., et al. Catheter ablation of atrial arrhythmias after cardiac transplantation: findings at EP study utility of 3-D mapping and outcomes. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2013;24(5):498–502. PMID:23387552 DOI:10.1111/jce.12078
27. Elsik M., Teh A., Ling L.H., et al. Supraventricular arrhythmias late after orthotopic cardiac transplantation: electrocardiographic and electrophysiological characterization and radiofrequency ablation. *Europace.* 2012;14(10):1498–1505. PMID:22523376 DOI:10.1093/europace/eus092
28. Thajudeen A., Stecker E.C., Shehata M., et al. Arrhythmias After Heart Transplantation: Mechanisms

and Management. *J. Am. Heart Assoc.* 2012;1(2):e001461. PMID:23130132 DOI:10.1161/JAHA.112.001461.

29. Yamreudeewong W., Debisschop M., Martin L.G., Lower D.L. Potentially significant drug interactions of class

III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf.* 2003;26(6):421–438. PMID: 12688833

30. Mamprin F., Mullins P., Graham T., et al. Amiodarone–cyclosporine interaction in cardiac transplantation. *Am. Heart J.* 1992;123(6):1725–1726. PMID:1595566

31. Chitwood K.K., Bdul-Haqq A.J., Heim-Duthoy K.L. Cyclosporine–amiodarone interaction. *Ann. Pharmacother.* 1993;27(5):569–571. PMID:8347904 DOI:10.1177/106002809302700506

References

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210

2. Cohn W.E., Gregoric I.D., Radovanovic B., et al. Atrial fibrillation after cardiac transplantation: experience in 498 consecutive cases. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(1):56–58. PMID:18154778 DOI:10.1016/j.athoracsur.2007.07.037

3. Dizon J., Chen K., Bacchetta M., et al. A comparison of atrial arrhythmias after heart or double-lung transplantation at a single center. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(22):2043–2048. PMID:19926011 DOI:10.1016/j.jacc.2009.08.029

4. Cui G., Tung T., Kobashigawa J., et al. Increased incidence of atrial flutter associated with the rejection of heart transplantation. *Am J Cardiol.* 2001;88(3):280–284. PMID:11472708

5. Grant S.C., Khan M.A., Faragher E.B., et al. Atrial arrhythmias and pacing after orthotopic heart transplantation: bicaval versus standard atrial anastomosis. *Heart J.* 1995;74(2):149–153. PMID:7546993 PMID:PMC483990

6. Weiss E.S., Nwakanma L.U., Russell S.B., et al. Outcomes in bicaval versus biatrial techniques in heart transplantation: an analysis of the UNOS database. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(2):178–183. PMID:18267224 DOI:10.1016/j.healun.2007.11.003

7. Hamon D., Taleski J., Vaseghi M., et al. Arrhythmias in the Heart Transplant Patient. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2014;3(3):149–155. PMID:26835083 PMID:PMC4711495 DOI:10.15420/aer.2014.3.3.149

8. Chang H.Y., Lo L.W., Feng A.N., et al. Long-term follow-up of arrhythmia characteristics and clinical outcomes in heart transplant patients. *Transplant Proc.* 2013;45(1):369–375. PMID:23375324 DOI:10.1016/j.transproceed.2012.09.116

9. Noheria A., Patel S.M., Mirzoyev S., et al. Decreased postoperative atrial fibrillation following cardiac transplantation: the significance of autonomic denervation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(6):741–747. PMID:23437907 DOI:10.1111/pace.12102

10. Dasari T.W., Pavlovic-Surjancev B., Patel N., et al. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of atrial fibrillation and atrial flutter after heart transplantation. *Am J Cardiol.* 2010;106(5):737–741. PMID:20723655 DOI:10.1016/j.amjcard.2010.04.035

11. Pavri B.B., O’Nunain S.S., Newell J.B., et al. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(7):1673–1680. PMID:7759722

12. Vaseghi M., Boyle N.G., Kedia R., et al. Supraventricular tachycardia after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(23):2241–2249. PMID:18534271 DOI:10.1016/j.jacc.2008.02.065

13. Russo M.J., Chen J.M., Sorabella R.A., et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(2):554–559. PMID:17258599 DOI:10.1016/j.jtcvs.2006.09.019

14. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y., et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report – 2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(10):1104–1118. PMID:208701654 DOI:10.1016/j.healun.2010.08.004

15. Kim D.T., Luthringer D.J., Lai A.C., et al. Sympathetic nerve sprouting after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(12):1349–1358. PMID:15607663 DOI:10.1016/j.

healun.2003.10.005

16. Uberfuhr P., Frey A.W., Ziegler S., et al. Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans: regional differences assessed by heart rate variability and positron emission tomography. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19(4):317–323. PMID:10775810

17. Vaseghi M., Lellouche N., Ritter H., et al. Mode and mechanisms of death after orthotopic heart transplantation. *Heart Rhythm.* 2009;6(4):503–509. PMID:19324311 PMID:PMC3766739 DOI:10.1016/j.hrthm.2009.01.005

18. Voronina T.S., Raskin V.V., Frolova Yu.V., Dzemeshkevich S.L. Coronary artery disease of the transplanted heart and systemic atherosclerosis: similarities and differences. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2014;(3):16–20. (In Russian).

19. Vaseghi M., Boyle N.G., Kedia R., et al. Supraventricular tachycardia after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(23):2241–2244. PMID:18534271 DOI:10.1016/j.jacc.2008.02.065

20. Pahl E., Crawford S.E., Cohn R.A., et al. Reversal of severe late left ventricular failure after pediatric heart transplantation and possible role of plasmapheresis. *Am J Cardiol.* 2000;85(6):735–739. PMID:12000049

21. Cui G., Tung T., Kobashigawa J., et al. Increased incidence of atrial flutter associated with the rejection of heart transplantation. *Am J Cardiol.* 2001;88(3):280–284. PMID:11472708 DOI:10.1016/S0002-9149(01)01641-1

22. Ahmari S.A., Bunch T.J., Chandra A., et al. Prevalence, pathophysiology, and clinical significance of post-heart transplant atrial fibrillation and atrial flutter. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(10):53–60. PMID:16399531 DOI:10.1016/j.healun.2005.07.017

23. Khan M., Kalahasti V., Rajagopal V., et al. Incidence of atrial fibrillation

in heart transplant patients: long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(8):827–831. PMID:16903960 DOI:10.1111/j.1540-8167.2006.00497.x

24. Collins K.K., Thiagarajan R.R., Chin C., et al. Atrial tachyarrhythmias and permanent pacing after pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(10):1126–1133. PMID:14550822

25. Medical treatment in peritransplant period. In: *Heart transplantation: National clinical guidelines.* Moscow: 2013. 21–22. (In Russian).

26. Nof E., Stevenson W.G., Epstein L.M., et al. Catheter ablation of atrial arrhythmias after cardiac transplan-

tation: findings at EP study utility of 3-D mapping and outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(5):498–502. PMID:23387552 DOI:10.1111/jce.12078

27. Elsik M., Teh A., Ling L.H., et al. Supraventricular arrhythmias late after orthotopic cardiac transplantation: electrocardiographic and electrophysiological characterization and radiofrequency ablation. *Europace.* 2012;14(10):1498–1505. PMID:22523376 DOI:10.1093/europac/eus092

28. Thajudeen A., Stecker E.C., Shehata M., et al. Arrhythmias After Heart Transplantation: Mechanisms and Management. *J Am Heart Assoc.*

2012;1(2):e001461. PMID:23130132 DOI:10.1161/JAHA.112.001461

29. Yamreudeewong W., Debisschop M., Martin L.G., Lower D.L. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf.* 2003;26(6):421–438. PMID:12688833

30. Mamprin F., Mullins P., Graham T., et al. Amiodarone-cyclosporine interaction in cardiac transplantation. *Am Heart J.* 1992;123(6):1725–1726. PMID:1595566

31. Chitwood K.K., Bdul-Haqq A.J., Heim-Duthoy K.L. Cyclosporine-amiodarone interaction. *Ann Pharmacother.* 1993;27(5):569–571. PMID:8347904 DOI:10.1177/106002809302700506