

Иванчина Анна Евгеньевна

Значение алгоритмов минимизации правожелудочковой электростимуляции в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла

14.01.05 – Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Копылов Филипп Юрьевич

Официальные оппоненты:

Давтян Карапет Воваевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел нарушений сердечного ритма и проводимости, руководитель отдела

Благова Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра факультетской терапии №1 института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» сентября 2021 г. в «12.00» часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, dom 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) остается наиболее распространенным нарушением ритма сердца, которое ассоциируется с увеличением уровня смертности, частоты инсульта, сердечной недостаточности (СН), а также с ухудшением качества жизни (Wolf P.A. et al., 1991; Benjamin E.J. et al., 1998; Hindricks G. et al., 2020). По данным зарубежных исследований, на 2010г в мире ФП страдали 33,5 млн человек и на фоне старения населения этот показатель, вероятно, увеличится (Chugh S. et al., 2014). Распространенность ФП в общей популяции пациентов, нуждающихся в постоянной электрокардиостимуляции, составляет 35% (Mahajan R. et al., 2018), а среди пациентов с синдромом слабости синусового узла (СССУ) достигает 40% (Sweeney M.O. et al., 2003; Sweeney M.O. et al., 2007).

Единственным методом лечения симптомной брадикардии вследствие СССУ является имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). Согласно официальным рекомендациям Европейского общества кардиологов по электрокардиостимуляции и ресинхронизирующей терапии и Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции у пациентов с патологией синусового узла двухкамерная ЭКС является режимом стимуляции первого выбора (Brignole M. et al., 2013; Ревешвили А.Ш. и др., 2017). Тем не менее, стандартную двухкамерную ЭКС нельзя назвать «физиологичной», поскольку в клинических исследованиях было показано, что «избыточная» правожелудочковая (ПЖ) стимуляция в отдаленные сроки может приводить к развитию ФП и декомпенсации СН (Wilkoff B.L. et al., 2002; Sweeney M.O. et al., 2003; Steinberg J.S. et al., 2005). Таким образом, у пациентов с патологией синусового узла «ненужную» стимуляцию из верхушки ПЖ необходимо систематически избегать (Brignole M. et al., 2013).

В настоящее время современные двухкамерные ЭКС оснащены специальными алгоритмами минимизации ПЖ стимуляции (МПЖС), которые способствуют собственному атриовентрикулярному (АВ) проведению, и тем самым поддерживают физиологическую активацию желудочков, но при этом пациенты защищены от последствий стойких нарушений АВ-проведения.

У пациентов с СССУ применение алгоритмов МПЖС было связано со снижением риска развития персистирующей формы ФП (Sweeney M.O. et al., 2007). Тем не менее, во время планирования настоящего исследования отсутствовали данные о влиянии алгоритмов МПЖС на клинические исходы у пациентов с документированной ФП в анамнезе на момент имплантации ЭКС. В связи с этим представляется актуальным исследование, оценивающее влияние алгоритмов МПЖС на клинические исходы у пациентов с СССУ и пароксизмальной формой ФП.

Цель исследования

Изучить влияние алгоритмов минимизации правожелудочковой стимуляции по сравнению со стандартной двухкамерной электростимуляцией на профилактику рецидивов фибрилляции предсердий, частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и смертность у пациентов с синдромом слабости синусового узла и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность алгоритмов минимизации правожелудочковой стимуляции в снижении «избыточной» правожелудочковой стимуляции по сравнению со стандартной двухкамерной электростимуляцией.
2. Сравнить частоту развития комбинированной конечной точки, включавшей в себя развитие персистирующей формы фибрилляции предсердий, госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам, смерть от всех причин в группе минимизации правожелудочковой стимуляции и в группе стандартной двухкамерной электростимуляции.
3. Проанализировать изменение показателей общей продолжительности наджелудочковых тахикардий (бремя наджелудочковых тахикардий) по данным непрерывного мониторинга предсердного ритма с помощью ЭКС и переход фибрилляции предсердий в персистирующую форму в группе минимизации правожелудочковой стимуляции и в группе стандартной двухкамерной стимуляции.
4. Сравнить количество проведенных процедур электрической и/или медикаментозной кардиоверсии в группе минимизации правожелудочковой стимуляции и в группе стандартной двухкамерной электростимуляции.

5. Оценить показатели фракции выброса левого желудочка и размера левого предсердия на фоне активации алгоритмов минимизации правожелудочковой стимуляции и на фоне стандартной двухкамерной электростимуляции.

Научная новизна исследования

Данная работа является первым в России исследованием, посвященным изучению влияния различных алгоритмов минимизации правожелудочковой стимуляции на клинические исходы у пациентов, нуждающихся в постоянной ЭКС по причине симптоматичной патологии синусового узла и анамнезом пароксизмальной формы фибрилляции предсердий.

В диссертации впервые проводилась комплексная оценка методики минимизации правожелудочковой стимуляции с анализом ее влияния не только на долю правожелудочковой электростимуляции и бремя наджелудочковых тахикардий, но и на основные сердечно-сосудистые исходы и эхокардиографические показатели.

В диссертации впервые обоснована целесообразность осуществления дифференцированного подхода к применению методики минимизации правожелудочковой стимуляции в целях профилактики фибрилляции предсердий в зависимости от наличия данного нарушения ритма до имплантации электрокардиостимулятора.

Практическая значимость

Применение имплантируемых двухкамерных ЭКС, оснащенных различными алгоритмами минимизации правожелудочковой стимуляции, у пациентов с синдромом слабости синусового узла позволяет эффективно снижать избыточную правожелудочковую стимуляцию. Кроме этого, была продемонстрирована безопасность применения исследованных алгоритмов минимизации правожелудочковой стимуляции.

Впервые установлено что, у пациентов с синдромом слабости синусового узла и сохраненной систолической функцией левого желудочка применение методики минимизации правожелудочковой стимуляции не рекомендовано в целях снижения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Изолированное применение алгоритмов минимизации правожелудочковой стимуляции не может быть рекомендовано как самостоятельный метод профилактики фибрилляции предсердий у пациентов с патологией синусового узла, имеющих анамнез пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на момент имплантации ЭКС.

Положения, выносимые на защиту

1. Двухкамерные электрокардиостимуляторы, оснащенные алгоритмами минимизации правожелудочковой стимуляции, продемонстрировали себя как высокоэффективный и безопасный метод снижения доли «немотивированной» правожелудочковой электростимуляции у пациентов с синдромом слабости синусового узла и ненарушенным или транзиторно нарушенным атриовентрикулярным проведением.
2. Применение методики минимизации правожелудочковой стимуляции в краткосрочном периоде наблюдения не имеет преимуществ перед стандартной двухкамерной электростимуляцией в целях снижения госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и смертности у пациентов с синдромом слабости синусового узла с сохраненной функцией левого желудочка.
3. Изолированное применение алгоритмов минимизации правожелудочковой стимуляции не может быть рекомендовано как самостоятельный метод профилактики фибрилляции предсердий у пациентов с патологией синусового узла, имеющих анамнез пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на момент имплантации электрокардиостимулятора.

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты используются в работе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 2-го кардиохирургического отделения ГБУЗ «ГКБ имени В.М.Буянова ДЗМ».

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – «Кардиология». Результаты проведённого исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 7, 13 и 14 паспорта кардиологии.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Полученные данные обработаны с использованием современных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках.

Основные положения диссертационного исследования были доложены и обсуждены на Общероссийском научно-практическом мероприятии Эстафета «Вузовская наука – 2013» (Москва, 2013 г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 29 марта 2019 г., протокол № 3. Диссертация рекомендована к защите.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в разработке дизайна исследования, в подборе пациентов, самостоятельно осуществляла программирование ЭКС и сбор диагностической информации из памяти ЭКС, регистрацию исследовательской документации, статистическую обработку, анализ и обобщение полученных результатов исследования. Вклад автора является определяющим в обсуждении результатов исследования в научных публикациях и докладах.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы из 119 источников (20 отечественных и 99 иностранных). Диссертация изложена на 100 страницах печатного текста и содержит 16 таблиц и 17 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данная работа представляет собой одноцентровое рандомизированное исследование.

Критерии включения больных в исследование:

1. стандартные показания к постоянной двухкамерной электрокардиостимуляции по причине синдрома слабости синусового узла;
2. пароксизмальная форма фибрилляции предсердий: по крайней мере 1 эпизод ФП, документированный с помощью ЭКГ или холтеровского мониторирования ЭКГ;
3. подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии отказа от включения в исследование:

1. персистирующая и постоянная формы наджелудочковой тахикардии;
2. АВ-блокада 2-й и 3-й степени или радиочастотная абляция АВ-соединения;
3. инфекционный эндокардит, острый перикардит или миокардит;
4. некорригированный гипертиреоз;
5. планируемое оперативное вмешательство на сердце (за исключением плановой реваскуляризации при помощи чрескожного коронарного вмешательства);
6. нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда в течение 3 месяцев до включения в исследование;
7. терминальные стадии хронических заболеваний;
8. психические расстройства, высокая вероятность несоблюдения графика посещений лечебного учреждения.

Показания к постоянной электрокардиостимуляции соответствовали I классу рекомендаций Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (Бокерия Л.А. и др., 2011; Бокерия Л.А. и др., 2013).

Пациентам были имплантированы двухкамерные ЭКС с биполярными электродами в ушке правого предсердия и верхушке ПЖ с функцией записи и хранения информации о нарушениях ритма сердца. Используемые модели двухкамерных ЭКС и варианты алгоритмов МПЖС приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Модели имплантированных кардиостимуляторов и варианты алгоритмов МПЖС

Модель ЭКС, n:	DDDR (n=36)	МПЖС (n=38)	Вариант алгоритма МПЖС	Принцип работы алгоритма МПЖС
Medtronic Adapta DR (данная модель ЭКС оснащена 2-мя алгоритмами МПЖС)	10	10	Managed Ventricular Pacing (MVP) SearchAV+	AAIR электростимуляция с переключением в DDDR режим в случае потери АВ-проводения DDDR электростимуляция с оптимизацией АВ-интервала
Medtronic Sensia DR	2	3	SearchAV+	DDDR электростимуляция с оптимизацией АВ-интервала
Vitatron E60 DR, G70 DR	21	22	ReducedVP+	
St. Jude Medical Zephyr XL DR 5826	3	3	Ventricular Intrinsic Preference (VIP)	

Пациенты были рандомизированы в группу стандартной DDDR электростимуляции (группа DDDR) и группу минимизации ПЖ электростимуляции (группа МПЖС). Дальнейший план исследования включал в себя наблюдение за пациентами и контрольные проверки системы стимуляции каждые 6 месяцев в течение 1 года после имплантации устройства. В продолжение первых 6 мес на 1-м этапе исследования в обеих группах ЭКС были запрограммированы в стандартном режиме DDDR. Через 6 мес на 2-м этапе исследования в группе МПЖС были активированы алгоритмы, уменьшающие ПЖ электростимуляцию, тогда как в группе DDDR параметры электростимуляции остались прежними. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Для оценки значения алгоритмов МПЖС в профилактике прогрессирования ФП нами был проведен анализ всех случаев развития персистирующей формы ФП, а также данных о бремени НЖТ. Персистирующая форма ФП была определена как эпизод ФП, длящийся как минимум по 22 ч в сутки в течение 7 последовательных дней по данным ЭКС, или регистрация ФП на двух последовательных плановых проверках ЭКС (Сулимов В.А. и др., 2013; Sweeney M.O. et al., 2007; Boriani G. et al., 2014). Бремя НЖТ определялось как общая длительность всех эпизодов НЖТ, деленная на время наблюдения. Данный показатель выражен в мин/сут.

В ходе исследования сравнивали влияние алгоритмов МПЖС и стандартной двухкамерной стимуляции на развитие комбинированной конечной точки, включавшей госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам, смерть от всех причин или развитие персистирующей формы ФП. Госпитализация по сердечно-сосудистым

причинам включала госпитализацию вследствие развития наджелудочковых или желудочковых тахикардий, СН, острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболии легочной артерии или других сердечно-сосудистых осложнений. Данные по неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам были получены путем сбора анамнеза и изучения представленной медицинской документации.

Характеристика обследованных больных

В исследование были включены 101 пациент, которым в период с ноября 2012 г. по июль 2014 г. в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГКБ № 4 (Москва) были имплантированы двухкамерные ЭКС. В дальнейшем из исследования выбыло 27 пациентов. Причины выбывания представлены на рисунке 1. Таким образом, полностью завершили исследование 74 пациента, из которых 11 (14,9%) были мужчинами. Средний возраст больных составил $74,5 \pm 6,6$ лет. Медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) периода наблюдения составила 11 (10; 12) мес в группе DDDR и 12 (11; 12) мес в группе МПЖС.

Большинство исследуемых пациентов относились к пожилой возрастной группе, страдали гипертонической болезнью, характеризовались высоким риском развития инсульта и системных тромбоэмболий, не имели систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и анамнеза СН. Мужчины и женщины приблизительно равным образом представлены в обеих группах. Как видно из таблицы 2, на начало исследования выделенные группы были сопоставимы между собой по основным клинικο-демографическим характеристикам, включая медикаментозную терапию сердечно-сосудистых заболеваний ($p > 0,05$). Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Клинико-демографическая характеристика групп наблюдения

Показатель	DDDR (n=36)	МПЖС (n=38)	P
Возраст, годы	74,7±7,1	74,2±5,9	0,76
Мужчины	5 (13,9)	6 (15,4)	0,78
Гипертоническая болезнь	35 (97,2)	37 (97,4)	0,52
Перенесенный инфаркт миокарда	7 (19,4)	6 (15,4)	0,34
Перенесенный инсульт или ТИА	5 (13,9)	6 (15,4)	0,61
Сахарный диабет	3 (8,3)	4 (10,3)	0,53
ХСН I-II ФК по NYHA	4 (11,1)	5 (12,8)	0,86
ФВ ЛЖ, %	61±7,2	61±7,9	0,91
Переднезадний размер ЛП, мм	41±5,3	40±5,0	0,33
Заболевания щитовидной железы	16 (48,5)	17 (45,9)	0,46
Интервал PR, мс	185 (160; 200)	190 (160; 200)	0,54
Комплекс QRS, мс	90 (80; 100)	100 (86; 100)	0,23
CHA ₂ DS ₂ -VASc >2	35 (94,4)	36 (94,7)	0,96
Лекарственная терапия:			
Антикоагулянты	27 (75)	30 (78,9)	0,45
Варфарин	9 (25)	19 (50,0)	0,02
НПОАК	18 (50)	11 (28,9)	0,05
Антиагреганты	9 (25)	8 (21,0)	0,45
ААП (I класс)	2 (5,6)	6 (15,4)	0,15
ААП (III класс)	20 (55,6)	17 (43,6)	0,18
БАБ	24 (66,7)	33 (86,8)	0,07
Ингибиторы АПФ (БРА)	31 (86,1)	31 (79,5)	0,31
Статины	20 (55,6)	17 (43,6)	0,18

Примечания: данные представлены в виде M (SD) – среднее (стандартное отклонение) или Me – медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль) либо абсолютного числа больных (%), если не указано другое. ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; НПОАК – новые пероральные антикоагулянты; ААП – антиаритмические препараты; БАБ – β-адреноблокаторы; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Принципы работы алгоритмов МПЖС

Алгоритмы МПЖС по способу функционирования можно подразделить на две группы: алгоритмы оптимизации АВ-интервала и алгоритмы автоматического переключения режима стимуляции.

К первой группе относятся алгоритмы оптимизации АВ-интервала, работающие в двухкамерном режиме с автоматическим удлинением АВ-интервала до запрограммированных значений, во время которого ожидается собственное желудочковое сокращение. При регистрации спонтанного желудочкового комплекса на протяжении расширенных АВ-задержек АВ-интервал сохраняется длинным. При отсутствии спонтанного желудочкового события АВ-интервал возвращается к базовым значениям. Данные алгоритмы реализованы во всех моделях ЭКС, использованных в настоящем исследовании. У каждого производителя алгоритм получил собственное название: ReducedVP+ («Vitatron»), SearchAV+ («Medtronic») и Ventricular intrinsic preference («St. Jude Medical»).

Ко второй группе алгоритмов мы отнесли алгоритм «управляемой желудочковой стимуляции» (Managed Ventricular Pacing). У пациентов с ненарушенным АВ-проведением алгоритм «управляемой желудочковой стимуляции» (УЖС) функционально работает в режиме изолированной предсердной стимуляции (AAIR-режим), отслеживая собственное АВ-проведение. В случае стойкой потери АВ-проведения, система автоматически произведет переключение в режим стимуляции DDDR, но время от времени будет производить тест на восстановление собственного АВ-проведения. При восстановлении АВ-проводимости ЭКС вновь автоматически произведет переключение в режим стимуляции AAIR. Данная функция доступна в некоторых моделях ЭКС компании Medtronic, например, в ЭКС Adapta DR, использованном в настоящем исследовании.

Статистический анализ результатов

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ SPSS версия 18.0. Оценка формы распределения данных выполнялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Статистический анализ непрерывных переменных, значения которых были распределены нормально, проводили с применением t-теста. Тест Вилкоксона использовали, если значения переменной не подчинялись нормальному распределению. Для сравнения категориальных переменных

был использован тест χ^2 . Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), медианы и межквартильного размаха — Me (25-й процентиль; 75-й процентиль). Время до развития персистирующей формы ФП и комбинированной конечной точки графически представлены методом Каплана—Мейера, оценка достоверности различий кривых выживаемости проведена с помощью теста лог-ранк. С помощью модели пропорциональных интенсивностей Кокса были вычислены отношение риска (ОР) и его доверительные интервалы (ДИ). Различия показателей при $p < 0,05$ были приняты как статистически значимые.

Результаты собственного исследования

Оценка долей предсердной и правожелудочковой электростимуляции

Характеристика состояния предсердной электростимуляции в исследуемых группах приведена в таблице 3. Как видно из представленной таблицы 3, в ходе работы не наблюдалось статистически значимых различий в долях предсердной электростимуляции в исследуемых группах пациентов.

Таблица 3 - Характеристика состояния предсердной электростимуляции

Признак	Группа DDDR (n=36)	Группа МПЖС (n=38)	<i>p</i>
Предсердная стимуляция (%), 1 этап	66 (54; 86)	72 (48; 93)	0,56
Предсердная стимуляция (%), 2 этап	70 (52; 93)	73 (59; 91)	0,48
<i>p</i>	0,11	0,05	

Примечания: данные представлены в виде Me — медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль)

На долю предсердной электростимуляции оказывает влияние активация частотно-адаптивной функции. По данному показателю различий между группами пациентов не было. Частотно-адаптивная функция была активирована у 20 (55,6%) пациентов из группы DDDR и 21 (55,3%) пациентов из группы МПЖС ($p=0,58$).

Характеристика состояния правожелудочковой электростимуляции в исследуемых группах представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Характеристика состояния правожелудочковой электростимуляции

Признак	Группа DDDR (n=36)	Группа МПЖС (n=38)	<i>p</i>
Правожелудочковая стимуляция (%), 1 этап	99 (89; 99)	99 (92; 99)	0,77
Правожелудочковая стимуляция (%), 2 этап	99 (92; 99)	1 (0; 9)	<0,001
<i>p</i>	0,83	<0,001	

Примечания: данные представлены в виде Me — медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль).

Из данных, приведенных в таблице 4, видно, что активация алгоритмов МПЖС на 2 - м этапе исследования обеспечивала значительное снижение «избыточной» ПЖ стимуляции у пациентов из группы МПЖС по сравнению с пациентами из группы DDDR. Активированные алгоритмы МПЖС снизили долю ПЖ стимуляции с 99% до 1% ($p < 0,001$).

У 3 (7,9%) пациентов из группы МПЖС активация алгоритмов не привела к значимому снижению ПЖ стимуляции. Анализ позволил выявить, что причинами явилась автоматическая деактивация алгоритма оптимизации АВ-интервала ReducedVP+ («Vitatron») в ответ на прогрессирование АВ-блокады. К концу наблюдения АВ-блокада I степени была зарегистрирована у 4 (11,4%) пациентов из группы DDDR и 7 (18,4%) пациентов из группы МПЖС ($p = 0,31$). В ходе наблюдения более тяжелых нарушений АВ-проводимости в общей выборке больных не было диагностировано.

Оценка влияния алгоритмов МПЖС на переход фибрилляции предсердий в персистирующую форму и бремя НЖТ

Развитие персистирующей формы ФП было зарегистрировано у 5 пациентов — у 3 (8,6%) из группы DDDR и у 2 (5,3%) из группы МПЖС (ОР 1,25 при 95% ДИ от 0,2 до 7,98; $p = 0,47$). На рисунке 2 показаны кривые времени до развития персистирующей формы ФП, построенные методом Каплана—Мейера.

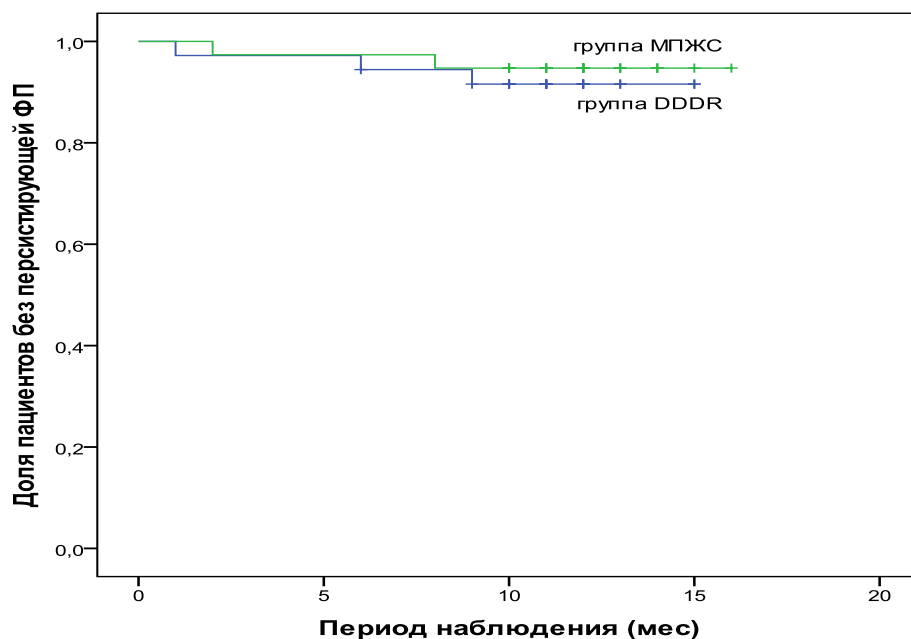


Рисунок 2 - Кривая времени до развития персистирующей формы ФП. Метод Каплана—Мейера

Как следует из данных, представленных в таблице 5, в ходе исследования не было выявлено статистически значимых различий в бремени НЖТ между исследуемыми группами пациентов.

Таблица 5 - Характеристика бремени НЖТ в группе DDDR и МПЖС на двух этапах исследования

Признак	Группа DDDR (n=36)	Группа МПЖС (n=38)	<i>p</i>
Бремя НЖТ (мин/сут), 1 этап	6,0 (0; 62)	6,0 (0; 68)	0,48
Бремя НЖТ (мин/сут), 2 этап	6,0 (0; 42)	6,0 (0; 42)	0,67
<i>p</i>	0,53	0,59	

Примечания: данные представлены в виде Ме — медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль).

В результате проведенной работы не было показано преимуществ алгоритмов МПЖС в целях профилактики развития персистирующей формы ФП, а также в снижении бремени НЖТ по сравнению со стандартным DDDR режимом стимуляции. Полученные нами результаты позволяют предположить, что режим электрокардиостимуляции или применение алгоритмов по МПЖС менее важны в

отношении дальнейшего прогрессирования ФП в группе пациентов с документированной ФП в анамнезе, и таким образом, уже имеющим высокий риск рецидивирования данной аритмии.

Данные по медикаментозной терапии в исследуемых группах в конце исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Медикаментозная терапия в группе DDDR и группе МПЖС в конце исследования

Лекарственная терапия	Группа DDDR (n=35)	Группа МПЖС (n=38)	<i>p</i>
Антикоагулянты	30 (88,6)	28 (73,7)	0,16
Варфарин	8 (22,9)	15 (39,5)	0,14
НПОАК	22 (62,9)	13 (34,2)	0,01
Антиагреганты	5 (14,3)	10 (26,3)	0,25
ААП (I класс)	3 (8,6)	5 (13,2)	0,71
ААП (III класс)	20 (57,1)	15 (39,5)	0,10
БАБ	22 (62,9)	31 (81,6)	0,06
ИАПФ (БРА)	31 (88,6)	32 (84,2)	0,74
Статины	21 (60,0)	20 (52,6)	0,64

Примечания: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). НПОАК – новые пероральные антикоагулянты; ААП – антиаритмические препараты; БАБ – β-адреноблокаторы; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Количество проведенных процедур медикаментозной или электрической кардиоверсии не различались между группами. Медикаментозную или электрическую кардиоверсию проводили 9 (25,7%) пациентам из группы DDDR и 12 (31,6%) пациентам из группы МПЖС (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,31 до 2,38, $p=0,39$).

Необходимо отметить, что в течение всего периода наблюдения рецидивы ФП, в т.ч. асимптомные эпизоды аритмии, отсутствовали у 23 пациентов - у 11 (31,4%) пациентов из группы DDDR и у 12 (31,6%) пациентов из группы МПЖС (ОР 1,0 при 95% ДИ от 0,37 до 2,68, $p=0,59$). Данное наблюдение может отражать как важную роль брадикардии в запуске ФП, так и высокую изменчивость частоты рецидивов аритмии у каждого отдельного больного.

Типы фибрилляции предсердий, диагностированные в ходе исследования представлены на рисунке 3.

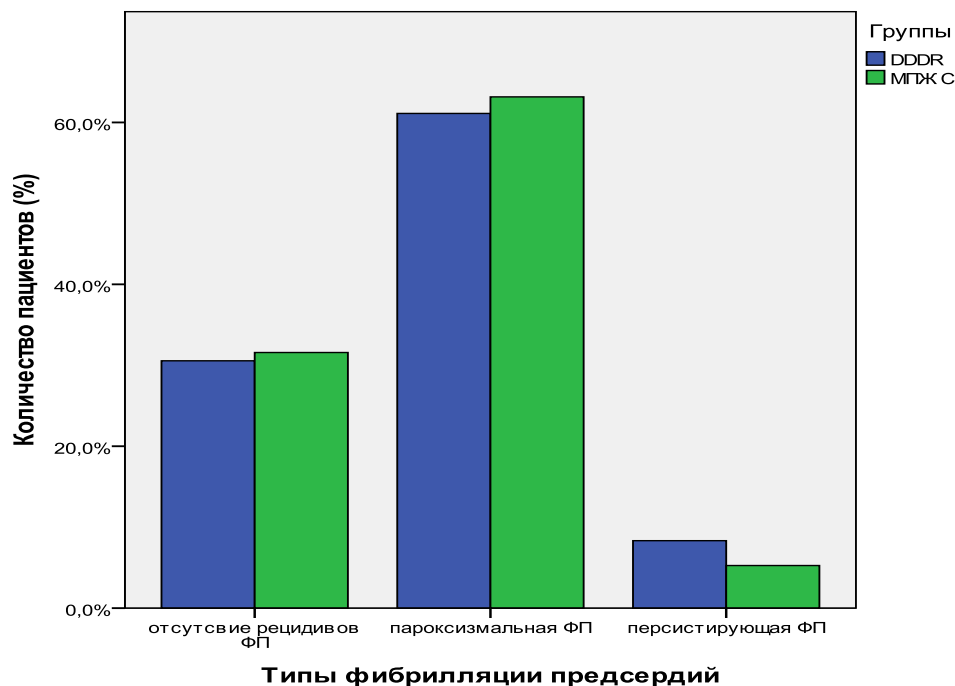


Рисунок 3 - Типы фибрилляции предсердий, диагностированные к концу исследования, у пациентов из группы МПЖС и DDDR

Оценка влияния алгоритмов МПЖС на комбинированную конечную точку

Комбинированная конечная точка была достигнута 10 (27,8%) пациентами из группы DDDR и 7 (18,4%) пациентами из группы МПЖС (ОР 1,29 при 95% ДИ от 0,43 до 3,86; $p=0,25$). На рисунке 4 показаны кривые времени до развития комбинированной конечной точки, построенные методом Каплана—Мейера.

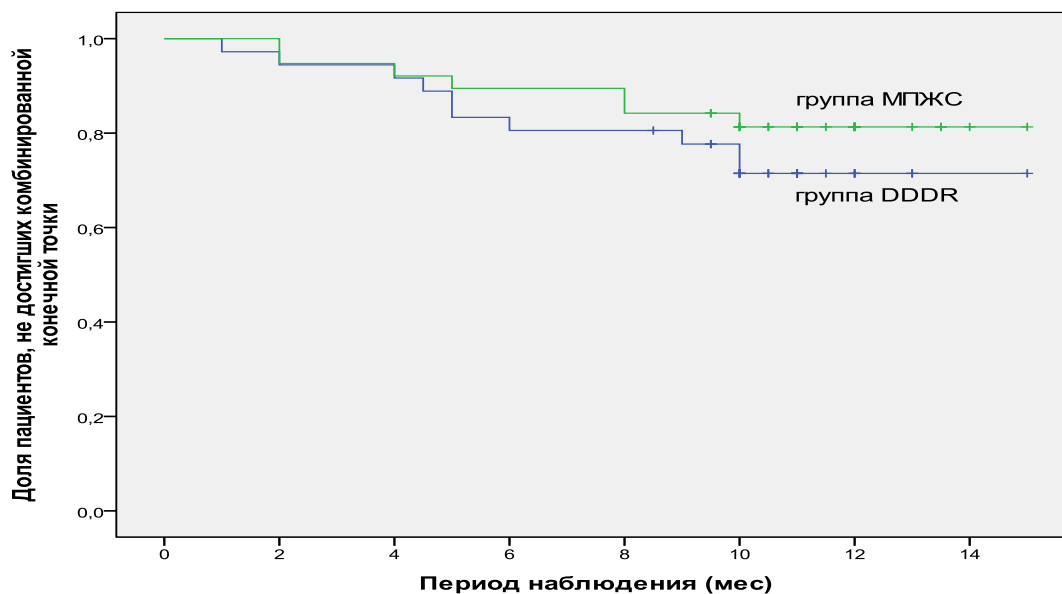


Рисунок 4 - Кривая времени до развития комбинированной конечной точки. Метод Каплана—Мейера

Всего было зарегистрировано 13 (36,1%) случаев госпитализации по сердечно-сосудистым причинам в группе DDDR и 12 (31,6%) случаев в группе МПЖС (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,34 до 2,37; $p=0,43$). Данные по причинам госпитализации представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Характеристика госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам

Диагноз при поступлении в стационар	Группа DDDR (n=36)	Группа МПЖС (n=38)	<i>p</i>
Фибрилляция предсердий	7 (19,4)	7 (18,4)	0,57
ИБС, в т.ч. для проведения планового ЧКВ	3 (8,3)	4 (10,5)	0,53
Декомпенсация ХСН	1 (2,8)	0	0,49
Гипертонический криз	0	1 (2,6)	0,51
Ишемический инсульт	2 (5,6)	0	0,23

Примечания: Данные представлены в виде абсолютного числа случаев (%).

У 1-го (2,8%) пациента из группы DDDR имел место летальный исход по причине ишемического инсульта, который был подтвержден данными аутопсии.

Основные результаты исследования по комбинированной конечной точке, а также по отдельным ее компонентам суммированы в таблице 8.

Таблица 8 - Данные комбинированной конечной точки и отдельных ее компонентов

	Группа DDDR (n=36)	Группа МПЖС (n=38)	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
Комбинированная конечная точка	10 (27,8)	7 (18,4)	1,29 (0,43-3,86)	0,25
Госпитализации по сердечно-сосудистым причинам	13 (36,1)	12 (31,6)	0,90 (0,34-2,37)	0,43
Персистирующая форма ФП	3 (8,6)	2 (5,3)	1,25 (0,2- 7,98)	0,47
Летальный исход	1 (2,8)	0		0,49

Примечания: Данные представлены в виде абсолютного числа случаев (%).

Настоящее исследование не продемонстрировало преимуществ применения алгоритмов МПЖС в снижении частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и смертности у пациентов с СССУ и пароксизмальной формой ФП по сравнению с DDDR режимом. Полученные данные, вероятно, можно объяснить тем, что пациенты с исходно сохраненной функцией ЛЖ длительное время толерантны к неблагоприятному воздействию «избыточной» ПЖ электростимуляции.

Оценка влияния алгоритмов МПЖС на размеры левого предсердия и систолическую функцию левого желудочка

Основные эхокардиографические показатели к концу исследования у пациентов из группы DDDR и группы МПЖС представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Основные эхокардиографические показатели в конце исследования

Показатель	DDDR (n=35)	МПЖС (n=38)	<i>p</i>
Переднезадний размер ЛП, мм	40 (4,1)	40 (4,3)	0,73
Объем ЛП, мл	66 (16,4)	65 (19,4)	0,93
иКСОЛП, мл/м ²	36 (9,4)	36 (9,5)	0,97
КДР, мм	52 (4,7)	50 (4,2)	0,02
КСР, мм	34 (4,6)	31 (3,7)	0,01
КДО, мл	88 (29,1)	90 (29,9)	0,88
КСО, мл	36 (18,0)	36 (11,8)	0,97
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (9,5)	60 (5,2)	0,17

Примечания: данные представлены в виде М (SD) — среднее (стандартное отклонение). ИКСОЛП — индекс конечного систолического объема левого предсердия; КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ; КСР — конечно-систолический размер ЛЖ; КДО — конечно-диастолический объем ЛЖ; КСО — конечно-систолический объем ЛЖ.

Из таблицы 9 видно, что группы пациентов статистически достоверно различались между собой только по линейным размерам ЛЖ. Тем не менее, полученные данные линейных размеров ЛЖ не выходят за рамки нормативных показателей в обеих группах пациентов (Lang R.M. et al., 2015). Данные о линейных размерах ЛЖ в зависимости от пола в обеих группах пациентов представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Данные линейных размеров ЛЖ в зависимости от пола в обеих группах пациентов

Показатель	Пол	Группа DDDR	Группа МПЖС	<i>p</i>
КДР, мм	Мужчины (<i>n</i> =5)	55 (5,7)	52 (1,9)	0,38
	Женщины (<i>n</i> =30)	52 (4,4)	49 (4,3)	0,04
КСР, мм	Мужчины (<i>n</i> =6)	39 (2,5)	34 (3,3)	0,05
	Женщины (<i>n</i> =32)	33 (4,3)	31 (3,7)	0,06

Примечания: данные представлены в виде М (SD) — среднее (стандартное отклонение). КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер.

В ходе исследования не наблюдалось увеличения размеров ЛП или снижения фракции выброса ЛЖ у большинства пациентов как на фоне активации алгоритмов МПЖС, так и на фоне стандартной двухкамерной электростимуляции.

Осложнения электрокардиостимуляции

Осложнения при электрокардиостимулирующей терапии возникли у 5 (14%) пациентов из DDDR группы и 1 (2,6%) пациента из группы МПЖС.

У 3 (8,4%) пациентов из группы DDDR и 1 (2,6%) пациента из группы МПЖС была выявлена дислокация предсердного электрода. Всем пациентам в течение вводного периода наблюдения была проведена коррекция положения электрода со сменой предсердного электрода на электрод с активной фиксацией, поэтому было принято решение о продолжении участия данных пациентов в исследовании. У 1 (2,8%) пациента из группы DDDR в периоперационном периоде диагностирована гематома ложа ЭКС, еще у 1 (2,8%) пациента из группы DDDR – тромбоз подключичной вены. Осложнений, связанных с применением методик МПЖС, выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Алгоритмы минимизации правожелудочковой стимуляции продемонстрировали высокую эффективность в снижении «избыточной» правожелудочковой стимуляции по сравнению со стандартной двухкамерной электростимуляцией (1 (0; 9)% против 99 (92; 99)% соответственно; $p < 0,001$).
2. Не было выявлено различий в достижении комбинированной конечной точки, включавшей развитие персистирующей формы фибрилляции предсердий, госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам, смерть от всех причин, между группой минимизации правожелудочковой стимуляции и группой стандартной двухкамерной электростимуляции (7 (18,4%) против 10 (27,8%) соответственно; $p = 0,25$).
3. Не выявлено различий как по бремени наджелудочковых тахикардий между группой минимизации правожелудочковой стимуляции и группой стандартной двухкамерной электростимуляции (6,0 (0;42) мин/сут против 6,0 (0;42) мин/сут соответственно; $p = 0,67$), так и по частоте развития персистирующей формы фибрилляции предсердий (2 (5,3%) против 3 (8,6%) соответственно; $p = 0,47$).
4. Количество проведенных процедур медикаментозной или электрической кардиоверсии не различались между группой минимизации правожелудочковой стимуляции и группой стандартной двухкамерной электростимуляции (12 (31,6%) против 9 (25,7%) соответственно; $p = 0,39$).
5. Не было выявлено различий в показателях фракции выброса левого желудочка на фоне активации алгоритмов минимизации правожелудочковой стимуляции и на фоне стандартной двухкамерной электростимуляции ($60 \pm 5,2\%$ против $62 \pm 9,5\%$ соответственно; $p = 0,17$). Размеры левого предсердия были сопоставимы между группой минимизации правожелудочковой стимуляции и группой стандартной двухкамерной электростимуляции ($36 \pm 9,5$ мл/м² против $36 \pm 9,4$ мл/м² соответственно; $p = 0,97$).

Практические рекомендации

1. Применение имплантируемых двухкамерных электрокардиостимуляторов, оснащенных алгоритмами минимизации правожелудочковой стимуляции, может быть рекомендовано как высокоэффективный и безопасный метод снижения немотивированной правожелудочковой стимуляции у пациентов с синдромом слабости синусового узла.

2. У пациентов с синдромом слабости синусового узла без значимой структурной патологии сердца и с сохраненной систолической функцией левого желудочка применение методики минимизации правожелудочковой стимуляции в краткосрочном периоде наблюдения не имеет преимуществ перед стандартной двухкамерной стимуляцией в целях снижения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

3. Изолированное применение алгоритмов минимизации правожелудочковой стимуляции не может быть рекомендовано в качестве антиаритмического профилактического лечения у пациентов с синдромом слабости синусового узла, имеющих анамнез пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на момент имплантации электрокардиостимулятора.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Иванчина А.Е.** Современные возможности постоянной электрокардиостимуляции в профилактике фибрилляции предсердий и прогрессирования сердечной недостаточности / Ф.Ю. Копылов, Е.В. Первова, И.В. Самойленко, А.Л. Сыркин, Ю.С. Сазонова // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2015. – том 8, №1. – С.65-69. [Scopus].
2. **Иванчина А.Е.** Значение алгоритмов минимизации правожелудочковой электростимуляции в профилактике прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла / Ф.Ю. Копылов, И.В. Самойленко, А.Л. Сыркин, М.В. Серова // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2017. – том 16, №6. – С.76-81. [Scopus].
3. **Иванчина А.Е.** Клиническая значимость алгоритмов минимизации правожелудочковой электростимуляции у пациентов с синдромом слабости синусового узла и анамнезом фибрилляции предсердий / Ф.Ю. Копылов, А.Л. Волкова, И.В. Самойленко, А.Л. Сыркин // **Кардиология.** – 2018. – том 58, №8. – С.58-63. [Web of Science, Scopus].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ	атриовентрикулярный
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МПЖС	минимизация правожелудочковой стимуляции
НЖТ	наджелудочковые тахикардии
ОР	отношение рисков
ПЖ	правожелудочковая / правый желудочек
СН	сердечная недостаточность
СССУ	синдром слабости синусового узла
УЖС	алгоритм «управляемая желудочковая стимуляция»
ФП	фибрилляция предсердий
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	электрокардиография, электрокардиограмма
ЭКС	электрокардиостимулятор
ЭХО-КГ	эхокардиография
AAIR	однокамерная предсердная электростимуляция
DDDR	двухкамерная электростимуляция