

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОТАЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ТАХИ-БРАДИАРИТМИИ НА ФОНЕ ПОСТОЯННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ РАЗНЫХ ТОЧКАХ ФИКСАЦИИ ПРЕДСЕРДНОГО ЭЛЕКТРОДА

Т.Н. Новикова*

Кафедра кардиологии им. М.С. Кушаковского Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41.

Городской антиаритмический центр при Городской Покровской больнице, 199106, Санкт-Петербург, Василеостровский район, Большой пр., 85.

Антиаритмическая эффективность соталолла у пациентов с синдромом тахи-брадиаритмии на фоне постоянной электрокардиостимуляции при разных точках фиксации предсердного электрода

Т.Н. Новикова*

Кафедра кардиологии им. М.С. Кушаковского Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41.

Городской антиаритмический центр при Городской Покровской больнице, 199106, Санкт-Петербург, Василеостровский район, Большой пр., 85.

Цель. Оценить эффективность комбинированной терапии (соталол на фоне постоянной электрокардиостимуляции в режиме AAI) при двух способах фиксации предсердного электрода: в задненижней части межпредсердной перегородки (МПП) и в области ушка правого предсердия (УПП).

Материал и методы. Обследовали 20 пациентов с синдромом тахи-брадиаритмии. Пациенты были рандомизированы в 2 группы в зависимости от места фиксации предсердного электрода. Через месяц после имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ПЭКС) всем пациентам назначали соталол в суточной дозе 160 мг. Оценку количества пароксизмов фибрилляции предсердий (ПФП) производили исходно, через месяц после имплантации ПЭКС и через месяц от момента назначения соталолла.

Результаты. Стимуляция МПП приводила к достоверному уменьшению количества ПФП, в отличие от традиционной стимуляции УПП. В то же время, основное значение в прекращении или уменьшении числа ПФП имело добавление к проводимой терапии соталолла. При этом позитивный эффект соталолла не зависел от точки фиксации предсердного электрода.

Заключение. Назначение соталолла на фоне постоянной электрокардиостимуляции достоверно уменьшает количество ПФП независимо от точки фиксации предсердного электрода.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, постоянная электрокардиостимуляция, комбинированная терапия, соталол.

РФК 2009;4:17-20

Antiarrhythmic efficacy of sotalol in patients with tachy-brady syndrome having atrial pacemaker with different atrial electrode position

T.N. Novikova*

Chair of Cardiology named after M.S. Kushakovsky, St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Kirochnaya ul. 41, St-Petersburg, 191015 Russia
City Antiarrhythmic Center at City Pokrovsky Hospital. Bolshoy pr. 85, Vasileostrovsky rayon, St-Petersburg, 199106 Russia

Aim. To evaluate efficacy of the combined therapy (sotalol and constant electric cardiostimulation in AAI regimen) at two atrial electrode position: in low back part of interatrial septum (IAS) and in right atrial auricle (RAA).

Material and methods. 20 patients with tachy-brady syndrome were examined. They were randomized in 2 groups depending on atrial electrode position. Sotalol (160 mg daily) was prescribed to all patients in a month after implantation of constant atrial pacemaker (CAP). A number of atrial fibrillation paroxysms (AFP) was evaluated initially, in a month after CAP implantation and in a month after start of sotalol therapy.

Results. Significant AFP reduction was observed in IAS stimulation, unlike RAA stimulation. Sotalol addition had essential significance in the termination or reduction of AFP. Sotalol effect did not depend on atrial electrode position.

Conclusion. Sotalol usage together with constant electric cardiostimulation significantly reduces AFP irrespectively of atrial electrode position.

Key words: atrial fibrillation, constant electric cardiostimulation, combined therapy, sotalol.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:17-20

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): novikova-tn@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) — самое частое нарушение ритма. Распространенность пароксизмальной и персистирующей форм ФП в популяции колеблется от 0,4 до 1% [1, 2]. С возрастом частота встречаемости ФП увеличивается. В возрасте старше 80 лет ФП наблюдается у 8% людей [3].

Патофизиологические механизмы возникновения ФП разнообразны. Среди них можно выделить два основных: наличие фокусов повышенной электрической активности и формирование петель re-entry, чаще множественных [1, 2, 4]. К формированию петель re-entry приводит неоднородность проведения им-

пульса, обусловленная гетерогенностью рефрактерных периодов в миокарде предсердий, наличием фокусов фиброза и электрически неактивных зон [5]. Одной из причин появления в предсердиях участков с разной рефрактерностью и проводимостью при любой патологии сердца является апоптоз (естественная, запрограммированная, но более быстрая, чем в норме, гибель предсердных кардиомиоцитов) и замещение погибших кардиомиоцитов фиброзной тканью [6, 7, 8]. Гибель предсердных кардиомиоцитов и фиброз в свою очередь приводят к дилатации предсердий, усугубляющей негомогенность проводимости в предсердиях.

Аналогичные процессы с возрастом появляются и в миокарде предсердий здоровых людей, замедляется внутри- и межпредсердная проводимость, создаются благоприятные условия для появления и поддержания ФП. Кроме того, с возрастом увеличивается частота встречаемости синдрома слабости синусового узла. С одной стороны, это способствует росту эктопической предсердной активности, с другой — затрудняет медикаментозную терапию ФП. Последнее обусловлено угнетением большинством антиаритмических препаратов не только патологической электрической активности, но и электрической активности синусового узла. Выход из ситуации — комбинированная терапия, включающая имплантацию постоянного электрокардиостимулятора в сочетании с назначением антиаритмических препаратов.

Учитывая нарушения внутри- и межпредсердной проводимости у пациентов с ФП, наряду с традиционным способом фиксации предсердного электрода (в ушко правого предсердия) в последние годы предпринимаются попытки альтернативных способов постоянной электрокардиостимуляции из области предполагаемых зон замедления проводимости. Одной из таких зон является область треугольника Коха (задне-септальная область) [9-11].

В этой связи целью предпринятого нами исследования была оценка эффективности комбинированной терапии (соталол на фоне постоянной электростимуляции в режиме AAI) при двух способах фиксации предсердного электрода: в задненижней части межпредсердной перегородки (МПП) и в области ушка правого предсердия (УПП).

Материал и методы

Обследовано 20 пациентов с синдромом тахи-брадиаритмии.

Критерии включения в исследование:

1. пароксизмальная или персистирующая форма ФП с частотой рецидивов не меньше 1 в месяц и не больше 4 в месяц;
2. отсутствие антиаритмической терапии как минимум в течение месяца;
3. наличие синдрома слабости синусового узла в виде угнетения автоматизма синусового узла или синоатриальных блокад, с паузами более 3000 мс, зарегистрированных во время синусового ритма при суточном мониторировании ЭКГ или при обычной ЭКГ;
4. наличие признаков нарушения межпредсердной проводимости в виде расширения зубца Р на ЭКГ свыше 100 мс.

Критерии исключения:

1. возраст пациентов до 18 лет;
2. сопутствующие заболевания, не позволяющие назначить в качестве антиаритмического препарата со-

талол в послеоперационном периоде;

3. острый инфаркт миокарда и другие острые заболевания, протекающие с нарушениями гемодинамики;
4. хроническая сердечная недостаточность III и IV функциональных классов по NYHA и другие хронические заболевания, протекающие с выраженными нарушениями гемодинамики.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы. В первую группу вошли 10 человек (5 женщин и 5 мужчин), у которых предсердный электрод был стандартно имплантирован в ушко правого предсердия. Вторую группу составили 10 человек (6 женщин и 4 мужчины), у которых электрод был имплантирован в задненижние отделы МПП по методике L.Padeletti и соавторов (2001) [12]. Средний возраст пациентов первой группы составил $66,1 \pm 7,7$ года, второй группы — $70,0 \pm 8,7$ года ($p=0,276$).

До имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ПЭКС) и через неделю после имплантации оценивалось среднее давление в левом предсердии (Рлп), которое рассчитывалось по формуле M.J. Garcia и соавторов (1998) [13]:

$$P_{лп} = 5,27 \times \left(\frac{V_E}{V_P} \right) + 4,6,$$

где V_E — пиковая скорость трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения; V_P — скорость распространения потока к верхушке левого желудочка, определяемая с помощью цветового одномерного доплеровского режима.

В эти же сроки в качестве показателя, косвенно связанного со скоростью межпредсердной проводимости, рассчитывалась межпредсердная задержка сокращения (МПЗС) по модифицированной методике M. Kindermann и соавторов (2000) [14]. Для расчета МПЗС определялось время от начала зубца Р (синусового или стимуляционного) до начала предсердного пика А на доплеровском спектре скоростей потоков через атриовентрикулярные клапаны — Р-Ам (St-Ам) для трансмитрального потока и Р-Ат (St-Ат) для транстрикуспидального потока. МПЗС представляла собой разность между Р-Ам (St-Ам) и Р-Ат (St-Ат).

В связи с наличием у больных синдрома слабости синусового узла никто из них не получал антиаритмическую терапию как минимум в течение месяца до имплантации ПЭКС. Постоянная электрическая стимуляция предсердий устраняет синусовую брадикардию как одну из причин увеличения эктопической активности предсердий, что может уменьшить количество пароксизмов фибрилляции предсердий (ПФП). Поэтому пациенты в течение месяца после имплантации ПЭКС не получали антиаритмическую терапию. До имплантации ПЭКС и через месяц после имплантации оценивалось количество ПФП в месяц, зарегистрированных на ЭКГ (рутинная съемка ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ) или

субъективно ощущавшихся больными. Через месяц после имплантации ПЭКС всем больным, у которых сохранялись ПФП, назначался соталол в суточной дозе 160 мг. Повторная оценка количества ПФП в месяц производилась через месяц от момента назначения соталола (через 2 месяца после имплантации ПЭКС).

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (Statsoft). Использовались стандартные статистические методы (вычисление средних величин, стандартных отклонений) и методы непараметрической статистики (t-критерий Стьюдента, тест Фишера, тест Манна-Уитни и др.). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту, а также по длительности аритмического анамнеза и частоте ПФП до имплантации ПЭКС. Исходно все пациенты имели ЭКГ признаки замедления межпредсердной проводимости в виде расширения зубца Р свыше 100 мс. Среднее значение продолжительности зубца Р в 1-й группе составило $126,6 \pm 12,3$ мс, во 2-й группе — $124,3 \pm 14,2$ мс. Достоверного различия по продолжительности зубца Р между двумя группами не было ($p = 0,753$).

Результаты оценки средних величин Рлп и МПЗС, а также их динамика на фоне имплантации ПЭКС представлены в табл. 1. До имплантации ПЭКС достоверных различий между группами по величине Рлп и МПЗС не было. Через 7 дней после имплантации ПЭКС достоверных изменений Рлп в группах не произошло. Отмечена тенденция к уменьшению среднего значения Рлп во второй группе. Средняя величина МПЗС при стимуляции ушка правого предсердия достоверно увеличилась, в то время как при стимуляции задних отделов МПП, напротив, достоверно уменьшилась. Таким образом, стимуляция МПП приводила к более синхронному сокращению предсердий и, вероятно, более быстрому проведению импульса из правого предсердия к левому.

Таблица 1. Среднее давление в левом предсердии и межпредсердная задержка сокращения исходно и через 7 дней постоянной электрокардиостимуляции

Показатель	Группы	Исходно	Через 7 дней
Рлп, мм рт. ст.	Группа 1	$14,0 \pm 2,1$	$14,3 \pm 2,3$
	Группа 2	$14,2 \pm 1,9$	$12,6 \pm 2,5$
МПЗС, мс	Группа 1	$23,6 \pm 10,2$	$40,9 \pm 23,3^a$
	Группа 2	$24,0 \pm 8,8$	$2,8 \pm 11,9^{bc}$

а- $p < 0,05$ (по сравнению с исходным значением), б- $p < 0,001$ (по сравнению с исходным значением), с- $p < 0,001$ (по сравнению с показателем Группы 1)

Анализ индивидуальных изменений показателя МПЗС показал, что у 8 из 10 пациентов 1-й группы на фоне постоянной электрокардиостимуляции наблюдалось увеличение времени МПЗС и только у 2-х она укоротилась. У всех пациентов 2-й группы на фоне стимуляции МПП МПЗС уменьшилась. При этом у 3-х пациентов 2-й группы наблюдалась нулевая задержка сокращения (сокращение обоих предсердий начиналось одновременно). У 4 пациентов было получено положительное значение МПЗС, свидетельствующее о том, что механическая систола правого предсердия наступала, как и в норме, раньше механической систолы левого предсердия. Еще у 3-х пациентов значение МПЗС было отрицательным в связи с тем, что стимуляция МПП приводила к преждевременному появлению механической систолы левого предсердия. Можно предположить, что разная реакция МПЗС на стимуляцию МПП была связана с индивидуальными особенностями расположения межпредсердных трактов, однако эта гипотеза требует дальнейшего электрофизиологического подтверждения. Учитывая неоднородность изменений МПЗС на фоне постоянной электростимуляции МПП и возможные индивидуальные особенности строения межпредсердных трактов, для оптимального выбора места фиксации предсердного электрода целесообразно проводить интраоперационные эндокардиальные электрофизиологические исследования.

Далее мы попытались оценить влияние ПЭКС и комбинированной терапии (постоянная электрокардиостимуляция и соталол в суточной дозе 160 мг) на частоту повторения пароксизмов ФП. В табл. 2 представлена динамика количества ПФП на фоне постоянной электрокардиостимуляции в режиме ААI, а также на фоне комбинированной терапии у всех пациентов, участвовавших в исследовании ($n = 20$).

Через месяц от начала постоянной электрокардиостимуляции выявлено уменьшение количества ПФП, однако эта динамика не была достоверной. Пароксизмы продолжали регистрироваться у всех без исключения пациентов, что послужило поводом для перехода к комбинированной терапии. После добавления к терапии соталола в суточной дозе 160 мг наблюдалось достоверное уменьшение количества ПФП как по сравнению

Таблица 2. Среднее количество ПФП в месяц до имплантации ПЭКС, на фоне постоянной электрокардиостимуляции в режиме ААI (1 месяц) и на фоне комбинированной терапии (2 месяца)

Показатель	Исходно	ПЭКС	Комбинированная терапия
Количество ПФП за месяц	$2,14 \pm 0,85$	$1,86 \pm 0,73$	$0,71 \pm 0,78^{ab}$

а- $p < 0,001$ (по сравнению с исходным значением), б- $p < 0,001$ (по сравнению с ПЭКС)

Таблица 3. Среднее количество ПФП в месяц до имплантации ПЭКС, на фоне постоянной электрокардиостимуляции в режиме AAI (1 месяц) и на фоне комбинированной терапии (2 месяца) в 1-й и 2-й группах

	Исходно	ПЭКС	Комбинированная терапия	P _{и-1}	P _{и-2}	P ₁₋₂
Группа 1 (n=10)	2,2±0,8	2,1±0,8	0,8±0,7 ^{bc}	0,780	0,003	0,006
Группа 2 (n=10)	2,1±1,0	1,6±0,9 ^a	0,6±0,6 ^{de}	0,016	<0,001	<0,001
p	0,755	0,778	0,348			
a- p<0,05 (по сравнению с исходным значением), b- p<0,01 (по сравнению с исходным значением), c- p<0,01 (по сравнению с ПЭКС), d- p<0,001 (по сравнению с исходным значением), e- p<0,01 (по сравнению с ПЭКС)						

с исходными данными до имплантации ПЭКС, так и по сравнению с данными, полученными на фоне постоянной электрокардиостимуляции без медикаментозной терапии. При этом у 10 из 20 пациентов (50%) пароксизмы в течение месяца не наблюдались. Таким образом, очевидно, что основную роль в прекращении или уменьшении числа пароксизмов играла не столько постоянная электрокардиостимуляция, сколько назначение соталола.

Учитывая полученные различия в величине МПЗС между группами с разными способами ПЭКС, можно предположить, что точка расположения предсердного электрода способна повлиять и на частоту развития пароксизмов при комбинированной терапии. Для ответа на этот вопрос проведено сравнение количества пароксизмов в 1-й и 2-й группах пациентов. Результаты сравнения представлены в табл. 3.

Как уже упоминалось, количество ПФП в месяц до имплантации ПЭКС в группах достоверно не различалось. Через 1 месяц в первой группе на фоне стимуляции УПП количество ПФП достоверно не изменилось. Стимуляция МПП достоверно уменьшала количество ПФП, но они продолжали регистрироваться у всех пациентов 2-й группы.

Необходимо отметить, что во 2-й группе наблюдалась прямая достоверная корреляция между числом ПФП на фоне постоянной электрокардиостимуляции и величиной МПЗС, полученной через 7 дней после имплантации ПЭКС. Коэффициент корреляции в этой группе составил 0,74 (p=0,02), в то время как в 1-й группе он был равен 0,21 (p=0,57).

Литература

1. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. М.: Меди ЭКСПО; 2009.
2. Fuster V, Ryden L.E., Cannon D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Eur Heart J 2006;27(16):1979-2030.
3. Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A. et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the cardiovascular health study). Am J Cardiol 1994;74(3):236-41.
4. Konings K.T., Kirchhof C.J., Smeets J.R. et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in human. Circulation 1994;89(4):1665-80.
5. Ortiz J., Niwano S., Abe H. et al. Mapping the conversion of atrial flutter to atrial fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter. Insights in to mechanism. Circ Res 1994;74(5):882-94.
6. Bharti S., Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Fall R.H., Rodrig P.J. editors. Atrial fibrillation: mechanism and management. New York: Raven Press; 1992.
7. Aimé-Sempé C., Folliquet T., Rücker-Martin C. et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. J Am Coll Cardiol 1999;34(5):1577-86.

Добавление к терапии соталола привело к достоверному уменьшению количества ПФП в месяц у больных обеих групп. У половины пациентов в каждой группе на фоне комбинированной терапии ПФП в течение месяца не регистрировались.

Полученные результаты показали, что стимуляция МПП может улучшить сопряжение механических систол обоих предсердий за счет уменьшения межпредсердной задержки проведения импульса. Улучшение механических и электрических процессов в предсердиях на фоне стимуляции МПП приводило к достоверному уменьшению количества ПФП в отличие от традиционной стимуляции УПП. В то же время, основное значение в прекращении или уменьшении числа ПФП имело добавление к проводимой терапии соталола. При этом эффект препарата не зависел от точки постоянной электростимуляции предсердий.

Заключение

Постоянная электростимуляция в режиме AAI с использованием альтернативного способа фиксации предсердного электрода в области МПП, в отличие от стимуляции УПП, увеличивает синхронность сокращения предсердий и приводит к достоверному уменьшению числа ПФП, но не избавляет от них. Улучшить ситуацию позволяет назначение соталола на фоне постоянной электрокардиостимуляции. Комбинированная терапия не только достоверно уменьшает количество рецидивов ФП, но и в 50% случаев приводит к их устранению независимо от точки фиксации предсердного электрода.

8. Sanders P., Morton J.B., Davidson N.C. et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. Circulation 2003;108(12):1461-8.
9. Platonov P.G., Carlson J., Ingemansson M.P. et al. Detection of inter-atrial conduction defects with unfiltered signal-averaged P-wave ECG in patients with lone atrial fibrillation. Europace. 2000;2(1):32-41.
10. Sakseena S., Delfaut P., Prakash A. et al. Multisite electrode pacing for prevention of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9(8 Suppl):S155-62.
11. Соловьева В.Г., Перчаткин Д.И., Новикова Т.Н., Гришкин Ю.Н. Внутрисердечная гемодинамика и атриовентрикулярное проведение у больных с синдромом слабости синусового узла и постоянной электрической стимуляцией предсердий. Вестник аритмологии 2004;(35):56-62.
12. Padeletti L., Porciani M.C., Ritter P. et al. Atrioventricular interval optimization in the right atrial appendage and interatrial septum pacing: a comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. Pacing Clin Electrophysiol. 2000;23(1 Pt 1):1618-22.
13. Garcia M. J., Thomas J. D., Klein A. L. New doppler echocardiographic application for the study of diastolic function. J Am Coll Cardiol 1998;32(4):865-75.
14. Kindermann M., Schwaab B., Berg M., Fröhlig G. The influence of right atrial septal pacing on the interatrial contraction sequence. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23(1 Pt 2):1752-7.