

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

Иванчина Анна Евгеньевна

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

14.01.05 - Кардиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Копылов Филипп Юрьевич

Москва – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>11</b>
1.1. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЖ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ.....	11
1.2. ОПТИМАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СССУ .....	12
1.3. ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ РЕЖИМА ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ.....	17
1.4. АЛГОРИТМЫ МИНИМИЗАЦИИ ПЖ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ .....	21
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>30</b>
2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ .....	30
2.2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.3. ПРОГРАММИРОВАНИЕ ИМПЛАНТИРОВАННОГО ПОСТОЯННОГО ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА.....	40
2.4. ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ И ПРОГРАММИРОВАНИЯ АЛГОРИТМОВ МПЖС .....	44
2.4.1. ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ И ПРОГРАММИРОВАНИЯ АЛГОРИТМОВ ОПТИМИЗАЦИИ АВ-ИНТЕРВАЛА .....	45
2.4.2. ПРИНЦИП РАБОТЫ И ПРОГРАММИРОВАНИЯ АЛГОРИТМА АВТОМАТИЧЕСКОГО ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ РЕЖИМА СТИМУЛЯЦИИ: «УПРАВЛЯЕМОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ».....	50
2.5. СБОР ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ ИЗ ПАМЯТИ ЭКС.....	53
2.6. МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ.....	56
<b>ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ .....</b>	<b>58</b>
3.1. ОЦЕНКА ДОЛЕЙ ПРЕДСЕРДНОЙ И ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ.....	58
3.2. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АЛГОРИТМОВ МПЖС НА ПЕРЕХОД ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ПЕРСИСТИРУЮЩУЮ ФОРМУ И БРЕМЯ НЖТ .....	62
3.3. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АЛГОРИТМОВ МПЖС НА КОМБИНИРОВАННУЮ КОНЕЧНУЮ ТОЧКУ .....	66
3.4. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АЛГОРИТМОВ МПЖС НА РАЗМЕРЫ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И СИСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА .....	69

3.5. Осложнения электрокардиостимуляции .....	71
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>73</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>81</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>83</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>84</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>86</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Синдром слабости синусового узла (СССУ) распространенная причина брадикардии. Это сочетание электрокардиографических и клинических признаков, отражающих структурные повреждения синоаурикулярного (СА) узла, его неспособность нормально выполнять функцию водителя ритма сердца и/или обеспечивать регулярное проведение автоматических импульсов к предсердиям [12]. Он содержит весь спектр СА-дисфункции, которая варьирует от доброкачественной синусовой брадикардии до синус-ареста или так называемого синдрома брадикардии-тахикардии. Последний характеризуется чередованием синусовой брадикардии или замещающего АВ-узлового ритма с пароксизмами наджелудочковых тахикардий (НЖТ) [8].

Большинство пациентов с СССУ имеют наджелудочковые аритмии, либо эти эпизоды возникают в дальнейшем. Фибрилляция предсердий (ФП) наиболее часто встречающаяся форма тахиаритмии у пациентов с СССУ. ФП ассоциируется с увеличением смертности, частоты инсульта, сердечной недостаточности (СН) и госпитализаций, а также с ухудшением качества жизни [27, 60, 114].

По некоторым оценкам, на 2010г в мире ФП страдали 33,5 млн человек и на фоне старения населения этот показатель, вероятно, увеличится [37]. Встречаемость ФП в общей популяции пациентов, нуждающихся в постоянной электрокардиостимуляции (ЭКС), составляет 35% [71], а среди пациентов с СССУ достигает 40% [99, 101].

Единственным методом лечения симптомной брадикардии вследствие СССУ является имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). Выбор оптимального режима стимуляции в этой группе больных все еще является предметом дискуссии, несмотря на почти пятидесятилетнюю историю стимуляции при СССУ. Однокамерная желудочковая электростимуляция (режим

VVIR) по сравнению с предсердной и/или двухкамерной электростимуляцией (режимы AAIR и DDDR) повышала риск развития ФП и инсульта [51]. В то же время у пациентов с CCCУ вопрос о выборе между режимами DDDR и AAIR остается нерешенным [32, 36, 42, 86].

В работе J.C.Nielsen с соавт. (2011) было показано, что у пациентов с CCCУ (n=1415) изолированная предсердная стимуляция ассоциировалась с более высокой встречаемостью пароксизмальной формы ФП по сравнению с двухкамерной электростимуляцией [86]. Кроме этого, в недавно опубликованном объединенном анализе 10 рандомизированных клинических исследований по выбору оптимального режима ЭКС у пациентов с CCCУ (n=6639) не было выявлено преимуществ AAIR режима стимуляции по сравнению с DDDR режимом в снижении риска развития ФП и СН [36]. Наконец, недостатком AAIR режима является развитие АВ-блокады у 1,1-1,9% пациентов с патологией синусового узла ежегодно [20, 42, 54, 84, 86]. Эти результаты поддерживают рутинное использование DDDR стимуляции вместо AAIR стимуляции у пациентов с CCCУ. Согласно официальным рекомендациям Европейского общества кардиологов по электрокардиостимуляции и ресинхронизирующей терапии и Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) у пациентов с патологией синусового узла двухкамерная ЭКС является режимом стимуляции первого выбора [9, 32].

Несмотря на небольшое преимущество двухкамерной стимуляции перед однокамерной предсердной стимуляцией, стандартную двухкамерную ЭКС также нельзя назвать «физиологичной». Ранее проведенные клинические исследования пациентов с ЭКС, а также кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) показали, что высокий процент правожелудочковой (ПЖ) апикальной стимуляции в отдаленные сроки может приводить к увеличению риска развития СН и ФП [96, 101, 113]. Эти данные свидетельствуют о том, что в дополнение к поддержанию предсердно-желудочковой синхронизации физиологическая стимуляция требует максимального сохранения собственной активации желудочков, чем

стимулированной. Идеальной системой стимуляции может считаться лишь такая, при которой осуществляется только необходимая стимуляция.

Таким образом, у пациентов с патологией синусового узла и/или интермиттирующей АВ-блокадой ненужную стимуляцию из верхушки ПЖ необходимо систематически избегать [32].

В настоящее время современные двухкамерные ЭКС оснащены специальными алгоритмами минимизации ПЖ стимуляции (МПЖС), которые способствуют собственному АВ-проведению, и тем самым поддерживают физиологическую активацию желудочков, но при этом пациенты защищены от последствий стойких нарушений АВ-проведения. Снижение доли ПЖ стимуляции с помощью программирования алгоритмов МПЖС достигается автоматически посредством увеличения длительности АВ-интервала или автоматического переключения режима стимуляции с AAIR на DDDR. У каждого производителя алгоритм МПЖС получил собственное название, например ReducedVP+ («Vitatron»), SearchAV+ («Medtronic»), Ventricular intrinsic preference («St. Jude Medical») и Managed Ventricular Pacing (MVP) («Medtronic»).

У пациентов с СССУ применение алгоритмов МПЖС было связано со снижением риска развития персистирующей формы ФП [99]. 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.

В связи с вышеизложенным были сформулированы цели и задачи исследования.

**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 работы**

Данная работа является первым в России исследованием, посвященным изучению влияния различных алгоритмов минимизации правожелудочковой стимуляции на клинические исходы у пациентов, нуждающихся в постоянной

электрокардиостимуляции по причине симптоматичной патологии синусового узла и пароксизмальной формой 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 работы**

Применение имплантируемых двухкамерных электрокардиостимуляторов, 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 электрокардиостимулятора.



### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Двухкамерные электрокардиостимуляторы, оснащенные алгоритмами минимизации правожелудочковой стимуляции, продемонстрировали себя как высоко эффективный 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**

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).

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации 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 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в которых полностью отражены результаты диссертационного исследования.

### **Личный вклад автора**

Диссертант 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. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

### **Объем и структура диссертации**

Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 119 источников (20 отечественных и 99 иностранных). Диссертация изложена на 100 страницах и содержит 16 таблиц и 17 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Неблагоприятные эффекты ПЖ электростимуляции

Первая имплантация электрокардиостимулятора у человека была выполнена в 1958 году Р.Элмквистом и А.Сеннингом, и эта дата стала точкой отсчета для клинического внедрения высокоэффективного и жизнеспасающего метода лечения больных с брадиаритмиями [2]. Первые модели ЭКС были однокамерными и не обеспечивали предсердно-желудочковую синхронизацию. Двухкамерная ЭКС в режиме DDD начала применяться около 30 лет назад для восстановления предсердно-желудочковой синхронности у пациентов с АВ-блокадами и ознаменовала серьезный технический и клинический прогресс. Достаточно быстро двухкамерная ЭКС распространилась в повседневной клинической практике и стала восприниматься как наилучший вариант у большинства пациентов. Традиционно эндокардиальный электрод имплантируют в область верхушки правого желудочка (ПЖ), учитывая удобство и быстроту позиционирования, а также стабильность положения электрода [102]. Во время стимуляции из верхушки ПЖ электрический импульс деполяризует окружающий медленнопроводящий миокард, вместо продвижения через быстропроводящие волокна Гиса-Пуркинье, имитируя таким образом блокаду левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [102, 109]. Показано, что больные с БЛНПГ имеют более низкую ФВ и более короткое время диастолического наполнения [49], а также неблагоприятный прогноз в отношении развития СН и смертности по сравнению с пациентами без блокады [72]. Неблагоприятные последствия ПЖ апикальной стимуляции включают в себя индуцированные стимуляцией митральную регургитацию, изменения метаболизма и перфузии миокарда, ремоделирование желудочков, а также нарушение гемодинамики со снижением сократительной

функции левого желудочка (ЛЖ) [19, 81, 82, 83, 84, 104, 105]. У многих пациентов (до 65%) с постоянной ПЖ электростимуляцией, у которых не отмечалось ангиографических признаков поражения коронарных артерий, имелись дефекты перфузии и дискинезии стенок ЛЖ [106, 107]. Дефекты перфузии наиболее часто регистрировались в нижних и апикальных сегментах ЛЖ [106, 107]. Наличие дефектов перфузии ассоциировалось с более низкой фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ), а также большим процентом нарушений локальной сократимости, особенно в верхушечных сегментах ЛЖ [83, 106, 107]. Стимуляцию ПЖ можно рассматривать как причину развития желудочковой диссинхронии, т.е. нарушения электрической и механической систолы желудочков, и ее клинических последствий. Следовательно, благоприятное действие на сердечный выброс, обусловленное синхронизацией стимуляции предсердий и желудочков в режиме DDD, может быть частично нивелировано желудочковой диссинхронией, вызванной стимуляцией верхушки ПЖ.

## **1.2. Оптимальный режим электростимуляции у пациентов с СССУ**

Проведенные рандомизированные клинические исследования (РКИ) по выбору режима электрокардиостимуляции у пациентов с патологией синусового узла и АВ-блокадами улучшили наши знания, что вместе с усовершенствованием ЭКС расширило возможности оптимальной электрокардиотерапии.

Предсердная электростимуляция (AAI) сравнивалась с желудочковой стимуляцией (VVI) в одном исследовании у пациентов с СССУ и нормальным АВ-проведением [22]. Пациенты, стимулированные в режиме AAI, имели более низкую частоту ФП, тромбоэмболических осложнений, СН, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности по сравнению с пациентами, стимулированными в режиме VVI [21].

Двухкамерная (DDDR) или двухкамерная и однокамерная предсердная (DDDR и AAIR) режимы стимуляции сравнивались с однокамерной желудочковой стимуляцией (VVIR) у пациентов с клинически выраженной брадикардией по причине CCCУ при нормальном АВ-проведении или без него в 3 многоцентровых РКИ [38, 63, 64] и одном мета-анализе рандомизированных исследований [51]. Основные результаты данных исследований представлены в таблицах 1 и 2.

**Таблица 1** - Исследования по выбору режима ЭКС у пациентов с CCCУ

Исследование	Год публикации	Дизайн исследования	Показание	N	Режимы стимуляции	Длительность наблюдения (годы)
Lamas et al. [63]	1998	РКИ	СССУ и АВ-блокада	407	DDDR против VVIR	2,5
Connolly et al. [38]	2000	РКИ	СССУ и АВ-блокада	2568	AAIR или DDDR против VVIR	3,0
Lamas et al. [64]	2002	РКИ	СССУ	2010	DDDR против VVIR	2,7
Healey et al. [51]	2006	Мета-анализ	СССУ и АВ-блокада	35 000 пациен-то-лет	AAIR или DDDR против VVIR	35 000 пациенто-лет

**Примечания:** АВ — атриовентрикулярный; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; CCCУ — синдром слабости синусового узла; AAIR — однокамерная предсердная электростимуляция; DDDR — двухкамерная электростимуляция; VVIR — однокамерная желудочковая стимуляция.

**Таблица 2** - Результаты исследований, сравнивающих DDDR и AAIR режимы с VVIR режимом электростимуляции

<b>Основные конечные точки</b>	<b>Ссылки</b>	<b>Преимущество DDDR или AAIR стимуляции перед VVIR стимуляцией</b>	<b>Примечания</b>
Смерть от всех причин	[38, 51, 63, 64]	Нет преимущества	
СН, госпитализация по причине СН	[38, 51, 64]	Нет преимущества	
ФП	[38, 51, 63, 64]	Преимущество	Относительный риск (HR) 0,8 (мета-анализ)
Инсульт и другие тромбоэмболические осложнения	[38, 51, 63, 64]	Преимущество только в мета-анализе	Относительный риск (HR) 0,81 (мета-анализ)
Синдром кардиостимулятора	[38, 63, 64]	Преимущество	Документирована у 25% пациентов с VVI стимуляцией (PASE)
Осложнения	[38, 51]	Больше осложнений при DDDR или AAIR стимуляции перед VVIR стимуляцией	6,2% против 3,2% соответственно, в т.ч. более высокая частота дислокации электрода (2,1% против 0,8%)

**Примечания:** РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СН — сердечная недостаточность; ФП — фибрилляция предсердий; AAIR — однокамерная предсердная электростимуляция; DDDR — двухкамерная электростимуляция; VVIR — однокамерная желудочковая стимуляция.

Суммируя результаты описанных выше исследований можно сделать вывод, что частота возникновения ФП ниже у пациентов с СССУ с имплантированными двухкамерными или однокамерными предсердными ЭКС по сравнению с пациентами, которым имплантировали однокамерные желудочковые кардиостимуляторы. Кроме того, в мета-анализе данных пациентов из 5 исследований показано уменьшение риска ФП (ОР 0.80; ДИ 95%, 0.72-0.89;

$p=0.00003$ ) и инсульта (ОР 0.81; ДИ 95%, 0.67-0.99;  $p=0.035$ ) при DDDR или AAIR режимах стимуляции по сравнению со стимуляцией в режиме VVIR [51]. Учитывая СН и смертность, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что различий между режимами стимуляции нет. Более чем у четверти участников исследований с VVIR стимуляцией развивается «синдром кардиостимулятора», снижающий качество жизни. Классически синдром кардиостимулятора отражает потерю предсердно-желудочковой синхронизации, приводящей к снижению работы предсердий во время желудочковой стимуляции [1]. В настоящее время признают, что синдром кардиостимулятора является результатом комплексного взаимодействия нейрогуморальных, вегетососудистых и сосудистых изменений. Признаками синдрома являются симптомы застоя, имитирующие СН, одышка, ортопноэ, хрипы в легких, симптомы гипотензии в начале стимуляции, а также такие неспецифические симптомы как слабость и головокружение.

Таким образом, у пациентов с CCCY двухкамерная и однокамерная предсердная стимуляция превосходят однокамерную желудочковую электростимуляцию вследствие некоторого уменьшения встречаемости ФП и инсульта, а также снижения риска развития синдрома кардиостимулятора, ассоциирующегося со снижением качества жизни пациентов.

В то же время остается неясным, имеется ли какая-либо разница между режимами DDDR и AAIR у пациентов с CCCY [32, 36, 42, 86].

В исследовании DANPACE (The Danish multicenter randomized trial on single lead atrial pacing versus dual chamber pacing in sick sinus syndrome) сравнивали эффекты однокамерной предсердной (режим AAIR:  $n=707$ ) и двухкамерной стимуляции (режим DDDR:  $n=708$ ) у 1415 пациентов с CCCY. В течение 5-летнего периода наблюдения между группами не было показано достоверных различий в смертности, частоте инсультов, госпитализаций по причинам декомпенсации СН или развитию постоянной формы ФП. В группе пациентов с однокамерной предсердной стимуляцией выявлена большая частота пароксизмальной формы ФП (ОР 1,27; ДИ 95%, 1,03 – 1,56;  $p=0,024$ ) и повторных

операций (ОР 1,99; ДИ 95%, 1,53 –2,59;  $p<0,001$ ) по сравнению с пациентами из группы двухкамерной стимуляции [86].

Кроме этого, в недавно опубликованном объединенном анализе 10 рандомизированных клинических исследований по выбору оптимального режима ЭКС у пациентов с СССУ ( $n=6639$ ) не было выявлено преимуществ AAIR режима стимуляции по сравнению с DDDR режимом в снижении риска развития ФП и СН [36].

Наконец, недостатком AAIR режима является необходимость смены ЭКС в связи с развитием АВ-блокады у 1,1-1,9% пациентов с патологией синусового узла ежегодно [20, 54, 84, 86]. Эти данные подтверждаются в одном систематическом обзоре с экономическим анализом 6 РКИ, сравнивающим DDDR режим с AAIR режимом стимуляции у пациентов с СССУ и интактным АВ-проведением [42]. Двухкамерная ЭКС ассоциировалась с меньшим риском повторных операций (ОР 0,48; ДИ 95%, 0,36-0,63) по сравнению с предсердной электростимуляцией. Данное различие в основном было обусловлено необходимостью усовершенствования однокамерной предсердной системы ЭКС до двухкамерной вследствие развития стойкой АВ-блокады. Также не было выявлено различий в частоте развития постоянной формы ФП, инсульта, СН, смертности и качестве жизни между DDDR и AAIR режима элеткростимуляции [42].

Эти результаты поддерживают рутинное использование DDDR стимуляции вместо AAIR стимуляции у пациентов с СССУ. Согласно официальным рекомендациям Европейского общества кардиологов по электрокардиостимуляции и ресинхронизирующей терапии у пациентов с патологией синусового узла двухкамерная ЭКС является режимом стимуляции первого выбора [32]. Эти рекомендации вошли и в российские Клинические Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) [9].



### 1.3. Индивидуальный подход к выбору режима электростимуляции

Выделяют дополнительные позиции, оказывающие влияние на подход к выбору режима стимуляции, ориентированного на пациента.

В крупных РКИ показано, что высокий процент ПЖ апикальной стимуляции может привести к нежелательным клиническим событиям [64, 96, 101, 113].

Так, в ходе ретроспективного анализа результатов исследования MOST (Mode Selection Trial), было выявлено, что риск развития ФП и госпитализации по поводу СН был прямо пропорционален совокупной доле ПЖ электростимуляции, выраженной в процентах, и не зависел от режима ЭКС [101].

Негативное влияние желудочковой диссинхронии, вызванной ЭКС из верхушки ПЖ, было показано также в нескольких РКИ, изучавших имплантированные кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД).

В исследовании DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator trial) сравнивали эффекты двухкамерной стимуляции на базовой частоте 70 имп./мин (режим DDDR: n=250) и страховочной ПЖ стимуляции на базовой частоте 40 имп./мин (режим VVI: n=256) у пациентов с ИКД. Пациентам проводилась имплантация ИКД с целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС), но без показаний к антибрадикардитической стимуляции. В течение 1 года наблюдения частота достижения комбинированной конечной точки (смерть или госпитализация по причине декомпенсации ХСН) была ниже в группе страховочной VVI стимуляции (16,1%) по сравнению с группой DDDR стимуляции (26,7%) (ОР 1,61; 95% ДИ: 1,06-2,44;  $p=0,03$ ) [94, 113]. Сходным образом, при анализе подгруппы исследования MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Trial II), в которое были включены 567 пациентов, нуждавшихся в имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС, установлено, что больные, у которых чаще совершалась стимуляция ПЖ,

имели более высокую частоту возникновения новой или усугубления уже имеющейся СН [96].

Аналогичные прямо пропорциональные связи между долей ПЖ стимуляции и риском развития СН и смертностью были продемонстрированы в недавно опубликованном длительном обсервационном исследовании 1395 пациентов со стандартными показаниями к имплантации ЭКС [108].

Результаты исследования DAVID послужили основой для разработки различных алгоритмов кардиостимуляции, направленных на сокращение «немотивированной» ПЖ стимуляции.

К настоящему времени получено достаточно доказательств неблагоприятного влияния стимуляции из верхушки ПЖ. Тем не менее, не у всех пациентов, подвергающихся длительной ПЖ стимуляции, выявлено увеличение неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [51].

Такие характеристики, как низкая ФВ ЛЖ, высокий функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), значительное расширение комплекса QRS, как спонтанного, так и стимулированного, стойкая АВ-блокада, могут ускорять развитие неблагоприятных последствий желудочковой диссинхронии, индуцированной ПЖ апикальной электростимуляцией [34, 73, 100].

Напротив, пациенты с сохраненной систолической функцией ЛЖ длительное время толерантны к негативным последствиям стимуляции из верхушки ПЖ. В ряде исследований было показано, что несмотря на то, что у пациентов с брадикардией и нормальной ФВ ЛЖ двухкамерная ЭКС может индуцировать ЛЖ диссинхронию с ухудшением как систолической, так и диастолической функцией ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ было статистически значимым, но небольшим в абсолютных значениях, что не привело к усугублению СН у данной категории пациентов [19, 43].

Возрастающие доказательства неблагоприятного влияния стимуляции из верхушки ПЖ убеждают в необходимости уменьшения ненужной ПЖ апикальной стимуляции. Однако у большого числа пациентов ПЖ стимуляция неизбежна. В

данной ситуации существуют несколько стратегий по уменьшению связанной со стимуляцией желудочковой диссинхронии, таких как: позиционирование правожелудочкового эндокардиального электрода в альтернативные точки, использование сердечной ресинхронизирующей терапии, применение специальных алгоритмов, уменьшающих ПЖ стимуляцию в двухкамерных ЭКС.

Как уже было сказано, наименее толерантны к неблагоприятным последствиям длительной ПЖ стимуляции пациенты с симптомной СН и значительно сниженной ФВ ЛЖ. У таких пациентов при наличии показаний к антибрадикардической стимуляции необходимо обсуждать сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ). Так комитет экспертов Европейского общества кардиологов присвоил статус IIa класса рекомендации выбора первичной имплантации СРТ системы у пациентов с СН со сниженной ФВ  $\leq 35\%$  и наличием показаний к антибрадикардической стимуляции, если ожидается большой процент ПЖ стимуляции [32]. Эти рекомендации вошли и в российские Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) [9]. Тем не менее, в процессе принятия решения между первичной имплантацией устройств СРТ вместо традиционной ПЖ стимуляции, врач должен учитывать дополнительный риск осложнений, относящихся к более сложным бивентрикулярным системам, укороченный срок службы систем СРТ с дальнейшей необходимостью более ранней замены аппарата и дополнительную стоимость [24]. Таким образом, в такой клинической ситуации показания к СРТ остаются в большинстве своем индивидуальными.

Альтернативой СРТ у пациентов с клинически выраженной СН и сниженной ФВ ЛЖ может служить желудочковая стимуляция из альтернативных мест - из области пучка Гиса, средней или высокой части межжелудочковой перегородки (МЖП), выносящего тракта ПЖ (ВТПЖ). В настоящий момент опубликованы результаты 5 мета-анализов, оценивающих гемодинамические и клинические эффекты применения альтернативных точек стимуляции в ПЖ сердца [40, 55, 95, 112, 118].

Результаты первых трех мета-анализов показали, что в группе неапикальной ПЖ стимуляции наблюдалась более высокая ФВ ЛЖ к концу периода наблюдения по сравнению с группой апикальной ПЖ стимуляции [40, 95, 112]. В дальнейшем были опубликованы результаты крупного РКИ [59] и нескольких небольших исследований, в которых проводилось сравнение по месту ПЖ стимуляции [23, 33, 41, 52, 62, 68, 78, 93, 116, 117]. Результаты этих исследований были проанализированы в двух последних систематических обзорах и мета-анализах [55, 118].

В самом крупном систематическом обзоре и мета-анализе 24 РКИ, включающих 1628 пациентов, было показано, что у пациентов, рандомизированных в группу неапикальной ПЖ стимуляции, наблюдалась более высокая ФВ ЛЖ к концу наблюдения (+5,40%; 95% ДИ 3,94-6,87) по сравнению с группой ПЖ апикальной стимуляции. Однако данное различие было выявлено только в подгруппе пациентов с исходно сниженной ФВ ЛЖ (<40%) при длительном периоде наблюдения (более 12 месяцев). У пациентов с исходно сохранной ФВ ЛЖ достоверной разницы не наблюдалось [55]. В последнем систематическом обзоре и мета-анализе 17 РКИ, включающих 1290 пациентов с исходно сохранной ФВ ЛЖ, было продемонстрировано, что неапикальная ПЖ стимуляция ассоциируется с более высокой ФВ ЛЖ по сравнению с ПЖ апикальной стимуляцией (+3,28%; 95% ДИ 1,45-5,12), тогда как различий в КДР и КСР ЛЖ, отражающих процессы ремоделирования ЛЖ, к концу наблюдения выявлено не было. Также в группе неапикальной ПЖ стимуляции регистрировались более высокие пороги стимуляции по сравнению с группой ПЖ апикальной стимуляции [118].

Таким образом, требуется проведение дальнейших больших исследований для оценки эффективности и безопасности желудочковой стимуляции из альтернативных мест. В настоящее время экспертные группы Европейского общества кардиологов и Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции не дают определенных рекомендаций по данному вопросу. Использование данной

методики лечения может быть альтернативной СРТ у пациентов с клинически выраженной СН и сниженной ФВ ЛЖ, но данное решение остается на усмотрение имплантирующих хирургов.

А у основной группы пациентов с брадикардией, в т.ч. с патологией синусового узла, имеющих показания к имплантации ЭКС, используется апикальная ПЖ стимуляция, которую следует систематически избегать. С этой целью производители двухкамерных ЭКС разработали специальные алгоритмы минимизации ненужной ПЖ стимуляции (МПЖС), которые способствуют собственному АВ-проведению, и тем самым поддерживают физиологическую активацию желудочков.

#### **1.4. Алгоритмы минимизации ПЖ электростимуляции**

Алгоритмы МПЖС можно подразделить на две группы.

Алгоритмы оптимизации АВ-интервала, работающие в двухкамерном режиме с автоматическим удлинением АВ-интервала до запрограммированных значений, во время которого ожидается собственное желудочковое сокращение, такие как: Auto Intrinsic Conduction Search /Ventricular intrinsic preference (St Jude Medical, Inc.); Search AV+ (Medtronic, Inc.); Reduced VP+ (Vitatron, Inc.); Dplus (Sorin Group, Inc.); AV search hysteresis (Boston Scientific, Inc.); AV hysteresis (Biotronik, Inc.) [15]. 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.

И алгоритмы автоматического переключения режима стимуляции, которые являясь разновидностью DDDR режима, функционально работают в режиме однокамерной предсердной стимуляции (AAIR), осуществляя страховочную ПЖ стимуляцию лишь в случае нарушения АВ-проведения. Тем самым способствуя

максимально возможной минимизации ПЖ стимуляции. К таким алгоритмам относятся: Managed Ventricular Pacing (Medtronic, Inc.), SafeR (SorinGroup, Inc.), МЖС (Элестим-Кардио), Reverse Mode Switch/RHYTHMIQ (Boston Scientific, Inc.).

В самых ранних исследованиях алгоритмы МПЖС сравнивали со стандартной DDDR электростимуляцией в основном на предмет снижения совокупной доли ПЖ электростимуляции у пациентов со стандартными показаниями к имплантации ЭКС или ИКД. Алгоритмы МПЖС показали высокую эффективность в снижении доли ненужной ПЖ электростимуляции в сравнении со стандартной DDDR электростимуляцией [47, 76, 77, 103]. В свою очередь, алгоритмы автоматического переключения режима стимуляции показали большую эффективность в снижении совокупной доли ПЖ стимуляции по сравнению с алгоритмами оптимизации АВ-интервала у пациентов с СССУ и АВ-блокадами. В краткосрочном перекрестном исследовании без оценки клинических исходов у пациентов с СССУ или АВ-блокадой продемонстрировано преимущество алгоритма автоматического переключения режима стимуляции Managed Ventricular Pacing (Medtronic, Inc.) по сравнению с алгоритмом оптимизации АВ-интервала Search AV+ (Medtronic, Inc.) в снижении доли ПЖ стимуляции (32% vs 46,6% соответственно,  $p < 0,0001$ ), за исключением пациентов с персистирующей АВ-блокадой III степени.

Клинические исходы при применении алгоритмов МПЖС у пациентов с СССУ и АВ-блокадами оценивались в нескольких крупных рандомизированных исследованиях, результаты которых суммированы в таблице 3.

**Таблица 3 - Исследования эффективности алгоритмов МПЖС у пациентов с СССУ или АВ-блокадой**

Исследование	Год публикации	Дизайн исследования	Показание	Режимы стимуляции	N	Длительность (годы)	Результаты
Sweeny et al. [99]	2007	РКИ	СССУ с нормальным АВ-проведением	МПЖС(MVP/SearchAV+) против DDDR	1065	1,7±1,0	Доля ПЖ стимуляции (Me): МПЖС 9,1%; DDDR 99% ( $p<0,001$ ). Снижение риска развития персистирующей ФП в группе МПЖС.
Davy et al. [39]	2012	РКИ	Пациенты с СССУ (69,2%) или пароксизмальной АВБ (30,3%), без персистирующей ФП	МПЖС (SafeR) против DDD против DDD с длинной АВ-задержкой (250 мс)	422	1	Доля ПЖ стимуляции (M±SD): МПЖС 4.5±15.3%, DDD 37.9±34.4%, DDD с длинной АВ-задержкой 16.7 ± 28.0% ( $p<0,0001$ для обоих значений). Нет различий в частоте ФП между группами
Botto et al. [30]	2014	РКИ	Пациенты после плановой замены двухкамерных ЭКС (n=556) и ИКД (n=49), 61,5% с СССУ	МПЖС (MVP) против DDDR	605	2	Доля ПЖ стимуляции (Me): МПЖС 5%; DDDR 86% ( $p<0,0001$ ). Нет различий в частоте госпитализаций, персистирующей или постоянной ФП между группами.

## Продолжение таблицы 3

Исследование	Год публикации	Дизайн исследования	Показание	Режимы стимуляции	N	Длительность (годы)	Результаты
Boriani et al. [29]	2014	РКИ	СССУ без постоянной ФП и АВБ III степени	МПЖС(MVP) против DDDR против МПЖС + АТС	1166	2	Доля ПЖ стимуляции (Me): МПЖС 1%; DDDR 53%; МПЖС + АТС 2% ( $p < 0,001$ ). Снижение смертности, развития постоянной формы ФП, госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений только в группе МПЖС + АТС.
Stockburger et al. [97]	2015	РКИ	СССУ (52%) или АВБ (48%)	МПЖС(SafeR) против DDD	650	3	Доля ПЖ стимуляции (Me): МПЖС 11,5%; DDD 93,6% ( $p < 0,0001$ ). Нет различий в частоте госпитализаций по СН, ФП или кардиоверсий между группами.

**Примечания:** АВ — атриовентрикулярный; АВБ — АВ-блокада; АТС — антитахикардическая стимуляция; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; МПЖС — минимизация правожелудочковой стимуляции, ПЖ — правый желудочек; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СССУ — синдром слабости синусового узла; ФП — фибрилляция предсердий; DDDR — двухкамерная электростимуляция;  $M \pm SD$  — среднее  $\pm$  стандартное отклонение; Me — медиана.



Эффективность алгоритмов автоматического переключения режима стимуляции (MVP, Medtronic, Inc.) и режима оптимизации АВ-интервала (SearchAV+, Medtronic, Inc.) оценивали у пациентов с CCCУ, интактной АВ-проводимостью и нормальной продолжительностью комплекса QRS в исследовании SAVE PACE (Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction) (n=1065). Анализ результатов данного исследования показал снижение на 40% относительного риска развития персистирующей формы ФП при использовании двухкамерной ЭКС с активированными алгоритмами МПЖС в сравнении с двухкамерной стимуляцией с запрограммированными АВ-интервалами от 120 до 180 мс (ОР 0,60; 95% ДИ: 0,41-0,88;  $p=0,009$ ). Доля ПЖ стимуляции была значимо ниже в группе МПЖС по сравнению с двухкамерной стимуляцией (9.1% и 99.0% соответственно,  $p<0,001$ ). Не было выявлено различий в частоте госпитализаций по причине декомпенсации СН ( $p=0,62$ ) и смертности ( $p=0,54$ ) между группами [99].

Эффективность другого алгоритма автоматического переключения режима стимуляции SafeR (SorinGroup, Inc.) в зависимости от причин первичной имплантации ЭКС была отслежена в исследовании 422 рандомизированных пациентов. Критериями включения в исследование были показания для имплантации ЭКС: CCCУ (47,4%), “тахи-бради”синдром (21,8%), пароксизмальная АВ-блокада (30,3%). Рандомизация пациентов была выполнена на группы SafeR (n=141), DDD/ АМС (n=146), где АМС – алгоритм “automatic mode conversion”, DDD-LD (n=135), где LD – длина запрограммированных детектированных/стимулированных АВ- задержек составила 250 мс/300 мс. Анализ данных через 1 год наблюдения показал, что средняя доля ПЖ стимуляции была значимо ниже в группе SafeR по сравнению с двумя группами DDD стимуляции. Доля ПЖ стимуляции составила  $4,5 \pm 15,3\%$  (SafeR),  $37,9 \pm 34,4\%$  (DDD/АМС),  $16,7 \pm 28,0\%$  (DDD/LD) ( $p < 0,0001$  в сравнении с SafeR для обеих групп DDD). Доля пациентов, у которых ПЖ стимуляция была полностью устранена независимо от показаний к стимуляции, была значительно выше в группе SafeR (69%) по сравнению с DDD/АМС (15%) и DDD/LD (45%) режимами

( $p < 0,0001$  в обоих случаях). Относительно состояния ФП через год наблюдения полученные результаты не имели статистически значимого различия между группами. Переход ФП в постоянную форму был зарегистрирован у 7% (SafeR), 10% (DDD/AMC), и 7% (DDD/LD) пациентов. Абсолютный риск перехода ФП в постоянную форму или сохранение ФП  $> 30\%$  времени в группе SafeR был на 5,4% ниже, чем в группах DDD. Но 54%, 50%, и 63% пациентов в группах SafeR, DDD/AMC, DDD/LD, соответственно, оставались свободными от эпизодов ФП [39].

В исследование ANSWER (The evaluAtION of the SafeR mode in patients With a dual chambER pacemaker indication) включали пациентов ( $n=650$ ), имеющих стандартные показания к антибрадикардитической стимуляции по причине CCCУ ( $n=52\%$ ) или АВ-блокады ( $n=48\%$ ), которые в дальнейшем были рандомизированы в группу МПЖС (алгоритм SafeR, SorinGroup, Inc.) или группу стандартной DDD стимуляции. В течение 3-х летнего периода наблюдения, как и предполагалось, применение алгоритма SafeR показало свою безопасность, а также высокую эффективность в снижении доли ПЖ электростимуляции (11,5% против 93,6% в группе DDD,  $p < 0,0001$ ). Различий в достижении первичной комбинированной конечной точки, включавшей в себя госпитализацию по причине СН, ФП или кардиоверсию, между группами выявлено не было (ОР 0,78; 95% ДИ: 0.48–1.25;  $p=0,30$ ) [97].

Целесообразность применения методики МПЖС (алгоритм MVP, Medtronic, Inc.) у пациентов ( $n=605$ ), нуждающихся в плановой замене ЭКС ( $n=556$ ) или ИКД ( $n=49$ ), оценивалось в исследовании PreFerMVP (Prefer for Elective Replacement MVP). На момент включения в исследование пациенты (61,5% с CCCУ) имели  $>40\%$  ПЖ стимуляции длительное время ( $7,7 \pm 3,3$  лет с момента первой имплантации устройства). По результатам исследования было подтверждено, что алгоритм МПЖС MVP значительно снижает ПЖ стимуляцию по сравнению со стандартной DDD стимуляцией (5% против 86%; соответственно для групп МПЖС против DDD;  $p < 0,0001$ ). Тем не менее, не было выявлено различий между группами в частоте госпитализаций из-за сердечно-сосудистых причин ( $p=0,72$ ),

развития персистирующей ( $p=0,08$ ) и постоянной формы ФП ( $p=0,44$ ), а также в достижении комбинированной конечной точки, включающей смертность и госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам (23,9% против 20,2%, соответственно, для групп МПЖС и DDD;  $p=0,48$ ) [30]. Авторы данного исследования сделали вывод, что у пациентов, нуждающихся в плановой замене ЭКС, и при этом клинически толерантных к длительному воздействию правожелудочковой апикальной стимуляции, стратегия минимизации ПЖ стимуляции не превосходит стандартную стимуляцию в режиме DDD в снижении частоты нежелательных клинических исходов. Следовательно, нет причин стремиться использовать данные режимы стимуляции у данной группы пациентов.

Самым крупным РКИ, оценивающим различные стимуляционные алгоритмы у пациентов с брадикардией, 83,9% которых страдали СССУ, и анамнезом пароксизмальной или персистирующей формы НЖТ ( $n=1166$ ), является MINERVA (The MINimize RightVentricular pacing to prevent Atrial fibrillation and heart failure). В отличие от представленных выше исследований, в данном исследовании оценивалась эффективность алгоритмов МПЖС (алгоритм MVP, Medtronic, Inc.) во взаимодействии с предсердной превентивной и антитахикардитической стимуляцией. Алгоритм предсердной превентивной стимуляции, использованный в данном исследовании, разработан для предупреждения эпизодов ФП путем подавляющей стимуляции предсердий с частотой, немного превышающей частоту собственного ритма. Алгоритм антитахикардитической стимуляции призван купировать детектированные эпизоды НЖТ. Анализ данных через 2 года наблюдения показал снижение смертности, развития постоянной формы ФП, госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий лишь в группе пациентов, которым активировали сразу 3 группы алгоритмов (ОР 0,74, 95% ДИ 0,55-0,99;  $p=0,04$  против стандартной DDDR стимуляции). Не было выявлено различий в достижении комбинированной первичной конечной точки (смертность, госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий, развитие постоянной формы ФП) при

применении только алгоритма автоматического переключения режима стимуляции MVP по сравнению со стандартной двухкамерной стимуляцией (OR 0,89, 95% ДИ 0,77-1,03;  $p=0,125$ ) [29, 44].

Суммируя результаты крупных рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности различных алгоритмов МПЖС, можно сделать вывод, что у пациентов с СССУ использование стратегии по уменьшению немотивированной ПЖ стимуляции не приводит к улучшению выживаемости или снижению развития СН по сравнению со стандартной DDDR стимуляцией. Однако методика МПЖС в целях профилактики развития персистирующей формы ФП может быть предпочтительней стандартной двухкамерной стимуляции. Эти данные подтверждаются в недавно опубликованном объединенном анализе 10 рандомизированных клинических исследований по выбору оптимального режима ЭКС у пациентов с СССУ ( $n=6639$ ). Авторами было выявлено преимущество методики МПЖС по сравнению с DDDR режимом в снижении риска развития комбинированной конечной точки, включавшей в себя развитие ФП и СН, у пациентов с СССУ и нормальной ФВ ЛЖ, имеющих показания к первичной имплантации ЭКС (OR 0,66, 95% ДИ 0,49-0,89;  $p=0,007$ ). При анализе единичных компонентов комбинированной конечной точки преимущество МПЖС по сравнению со стандартным DDDR режимом сохранялось лишь в отношении частоты эпизодов ФП (OR 0,67, 95% ДИ 0,45-0,99;  $p=0,05$ ), но не в отношении СН ( $p=0,13$ ) [36].

Таким образом, у пациентов с факторами риска развития сердечной недостаточности применение методики МПЖС имеет наибольшую клиническую значимость, тогда как у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ необходимо выделение подгрупп пациентов, в которых МПЖС будет наиболее оправдана. И помимо этого, встает вопрос о необходимости использования алгоритмов МПЖС в сочетании с предсердной превентивной и антитахикардитической стимуляцией для профилактики рецидивов ФП и снижения риска развития СН.

Однако нельзя забывать о необходимости индивидуализированного подхода при выборе наиболее подходящего устройства электрокардиостимуляции, а также оптимального программирования кардиостимуляционных систем, основанного на клинической целесообразности и технических возможностях систем стимуляции.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика обследованных больных

В период с ноября 2012 г по июль 2014 г в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГКБ №4 (г. Москва) было проведено рандомизированное клиническое исследование по влиянию алгоритмов минимизации ПЖ стимуляции на клинические исходы у пациентов с синдромом слабости синусового узла и анамнезом пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Пациентам были имплантированы постоянные двухкамерные ЭКС, оснащенные различными алгоритмами МПЖС.

Критериями включения больных в исследование было наличие:

1. стандартных показаний к постоянной двухкамерной электрокардиостимуляции по причине синдрома слабости синусового узла;
2. пароксизмальная форма фибрилляции предсердий: по крайней мере 1 эпизод ФП, документированный с помощью электрокардиограммы или холтеровского мониторирования ЭКГ [6];
3. подписания информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями отказа от включения служили:

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 [10, 11]:

1. Дисфункция синусно-предсердного узла (СПУ) с документированной брадикардией или паузами, сопровождающимися симптоматикой (Уровень доказанности: C);
2. Дисфункция СПУ клинически проявляющаяся хронотропной недостаточностью (Уровень доказанности: C);
3. Симптомная синусовая брадикардия, в результате длительной медикаментозной терапии, которая не может быть прекращена или заменена другой терапией. (Уровень доказанности: C).

Эндокардиальные биполярные электроды имплантировали по стандартной методике в ушко правого предсердия и верхушку правого желудочка [17]. Использованные модели двухкамерных ЭКС и варианты алгоритмов МПЖС приведены в таблице 4.

**Таблица 4** - 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*	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)	

**Примечание:** \* Модель ЭКС Adapta DR оснащена двумя алгоритмами МПЖС – Managed Ventricular Pacing и SearchAV+.

Данные ЭКС имели высокую чувствительность и специфичность детекции НЖТ [56, 58, 87, 89, 91], а также функции записи и хранения информации о нарушениях ритма сердца.

При включении в исследование (в период госпитализации) всех больных обследовали, согласно следующему протоколу:

1. сбор жалоб, анамнеза и физикальное обследование пациентов;
2. общеклиническое обследование (общий и биохимический анализ крови, определение уровня тиреотропного гормона);
3. электрокардиография (ЭКГ) в двенадцати отведениях;
4. эхокардиографическое исследование.

В исследование были последовательно включены 101 пациент. В дальнейшем из исследования выбыло 27 пациентов. Причинами выбывания явились катетерная абляция АВ-соединения (1% больных), дислокация предсердного электрода (2%), контрольная проверка ЭКС в другом лечебно-



профилактическом учреждении (2%), отказ от дальнейшего участия (5,9%), с частью пациентов не удалось связаться (15,8%).

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.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 5.

**Таблица 5** - 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
СНА <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc >2	35 (94,4)	36 (94,7)	0,96
<b>Лекарственная терапия:</b>			
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 М (SD) – среднее (стандартное отклонение) или Me – медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) либо абсолютного числа больных (%), если не указано другое. DDDR – стандартная двухкамерная электростимуляция; МПЖС – минимизация правожелудочковой стимуляции; 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 – ангиотензин-превращающий фермент.

Большинство оперированных пациентов (97,3%) страдали гипертонической болезнью, 13 (17,6%) пациентов перенесли инфаркт миокарда, 11 (14,9%) больных имеют в анамнезе перенесенный инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Хроническая сердечная недостаточность I-II функционального класса по NYHA была диагностирована у 9 пациентов (12,2%).

Для оценки сердечного ритма, проводимости и частоты сердечных сокращений всем больным в период госпитализации и в динамике на каждом последующем визите выполнялось ЭКГ исследование в двенадцати стандартных отведениях. По исследуемым ЭКГ параметрам не было выявлено различий между группами (таблица 5). Пациенты обеих групп не имели значимых нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. АВ-блокада 1 степени была зарегистрирована у 3 (8,3%) больных из группы DDDR и 7 (18,4%) из группы МПЖС ( $p = 0,27$ ). Ширина комплекса QRS равная или менее 120 мс регистрировалась у всех больных.

Для оценки размеров и ремоделирования левого предсердия (ЛП), а также систолической функции левого желудочка (ЛЖ) всем пациентам в послеоперационном периоде и в конце исследования было выполнено эхокардиографическое исследование по стандартному протоколу на аппарате ToshibaArtidaAplio [16]. Выполнялись измерения передне-заднего размера левого предсердия (диаметр ЛП) и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), индекс конечно-систолического объема ЛП (иКСО ЛП) оценивался только на последнем визите. Оценка диаметра ЛП проводилась в М-режиме при исследовании из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ. В 2D (В) режиме при исследовании из апикальной четырехкамерной позиции определялись объемные показатели: иКСО ЛП (метод Simson biplane), конечно-диастолический объем ЛЖ и конечно-систолический объем ЛЖ с расчетами ФВ ЛЖ по методу Simpson (biplane) [25, 65, 66, 67, 80]. Дилатацию полости ЛП диагностировали при увеличении диаметра ЛП более 3,8 см у женщин и более 4,0 см у мужчин, фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) считали сниженной при ее показателе менее 52% у мужчин и менее 54% у женщин. ИКСО ЛП считался увеличенным при его

значении более 34 мл/м<sup>2</sup> [66]. Группы пациентов по исследуемым эхокардиографическим параметрам были сопоставимы между собой (таблица 5). Обращает внимание, что большинство пациентов имели незначительно увеличенные размеры ЛП, средний диаметр ЛП у мужчин составил  $4,5 \pm 0,6$  см, у женщин  $4,0 \pm 0,5$  см, что может указывать на увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у обследуемых больных [26, 31, 61]. Тем не менее, большинство пациентов имели нормальную систолическую функцию ЛЖ, средняя ФВ ЛЖ у мужчин оценена в  $56 \pm 5,4\%$  и  $62 \pm 7,5\%$  у женщин.

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. Данные о бремени НЖТ были получены посредством непрерывного мониторинга предсердного ритма с помощью двухкамерных ЭКС, а затем извлечены посредством телеметрии из памяти ЭКС. Помимо этого, были проанализированы данные о количестве процедур медикаментозной или электрической кардиоверсии. 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 [6, 29, 99]. 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.

Риск инсульта и системных тромбоемболий оценивался по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у всех пациентов. Количество баллов более 2 (высокий риск) выявлено у 94,6% больных, в связи с чем тем из них, кто еще не принимал пероральные антикоагулянты, была рекомендована постоянная антикоагулянтная терапия. Выбор конкретного перорального антикоагулянта (антагониста витамина К или новых пероральных антикоагулянтов) основывался на имеющихся показаниях к их применению с учетом предпочтений пациента [6].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что большинство исследуемых пациентов относились к пожилой возрастной группе, страдали гипертонической болезнью, характеризовались высоким риском развития инсульта и системных тромбоемболий, не имели систолической дисфункции ЛЖ и анамнеза сердечной недостаточности. Мужчины и женщины приблизительно равным образом представлены в обеих группах. Как видно из таблицы 5, на начало исследования выделенные группы были сопоставимы между собой по основным клинικο-демографическим характеристикам, включая медикаментозную терапию сердечно-сосудистых заболеваний ( $p > 0,05$ ).

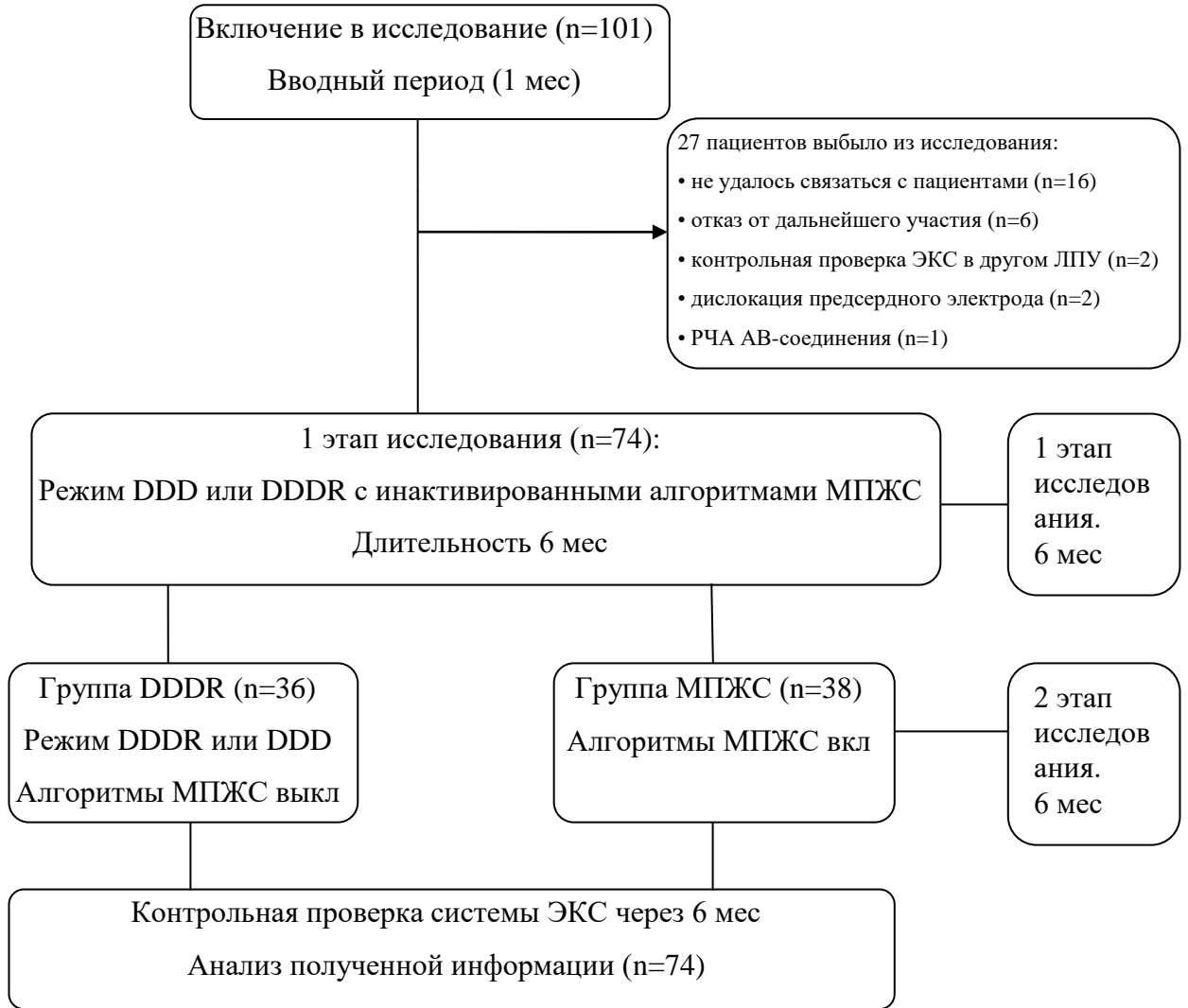
## 2.2. Дизайн исследования

Первичное программирование системы стимуляции проводилось в течение 3 дней после операции. Все ЭКС были запрограммированы в режиме стандартной двухкамерной электростимуляции (DDDR режим) с инактивированными алгоритмами МПЖС.

Через 1 месяц после окончания вводного периода все пациенты были осмотрены для определения исходных параметров и проведения рандомизации. Рандомизация проводилась с помощью таблицы случайных чисел методом

последовательных номеров [14]. Обязательными требованиями для рандомизации пациентов были: соответствие критериям включения в исследование, а также регистрация синусового ритма на момент рандомизации.

Пациенты были рандомизированы в группу стандартной DDDR электростимуляции (группа DDDR) и группу минимизации ПЖ электростимуляции (группа МПЖС). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



**Рисунок 1** - Дизайн исследования

Примечания: МПЖС – минимизация правожелудочковой стимуляции, РЧА АВ-соединения – радиочастотная абляция атриовентрикулярного-соединения, DDDR - двухкамерная электростимуляция.

Дальнейший план исследования включал в себя наблюдение за пациентами и контрольные проверки системы стимуляции каждые 6 месяцев в течение 1 года после имплантации устройства.

### 2.3. Программирование имплантированного постоянного электрокардиостимулятора

В продолжение первых 6 месяцев на 1 этапе исследования параметры кардиостимуляции были запрограммированы одинаковыми в обеих группах больных (таблица 6). Основным режимом стимуляции у всех пациентов являлась стандартная двухкамерная DDD(R) электростимуляция с базовой частотой 60 имп/мин и инактивированной функцией МПЖС. На период исследования всем больным деактивировали алгоритмы предупреждения НЖТ (в некоторых моделях) и функции частотно-адаптивной АВ-задержки. Функции переключения режима стимуляции («Mode Swith») при распознавании НЖТ и записи внутрисердечных электрограмм (ВЭГМ) были активированы во всех моделях ЭКС на весь период исследования. Случаи НЖТ подтверждались просмотром сохраненных ВЭГМ, когда это было возможно [5]. На каждой контрольной проверке ЭКС всем пациентам определялись пороги чувствительности для каждой камеры сердца. Кроме этого, проводились измерения порогов стимуляции для определения соответствующих настроек амплитуды и длительности импульса. Чувствительность, амплитуду и длительность импульса по предсердному и желудочковому каналам подбирали индивидуально [1, 18, 111, 115].



**Таблица 6** - Параметры стимуляции на 1 этапе исследования

Параметры стимуляции	DDDR (n=36)	МПЖС (n=38)
Режим стимуляции	DDDR или DDD	DDDR или DDD
Детектированный АВ-интервал (мс)	150	150
Стимулированный АВ-интервал (мс)	180	180
Алгоритмы МПЖС (режим УЖС или оптимизация АВ-интервала)	Выкл	Выкл
Частотно-адаптивный АВ-интервал	Выкл (номинальный)	Выкл (номинальный)
Алгоритм переключения режима стимуляции («Mode Swith»)	Вкл (номинальный)	Вкл (номинальный)
Частота детекции наджелудочковых нарушений ритма сердца (уд/мин)	170-175	170-175

**Примечания:** АВ – атриовентрикулярный, мс – миллисекунда, уд/мин – число ударов в минуту, Managed Ventricular Pacing (MVP) - алгоритм «управляемой желудочковой стимуляции».

Через 6 месяцев на 2 этапе исследования в группе МПЖС были активированы алгоритмы, уменьшающие ПЖ электростимуляцию, тогда как в DDDR группе параметры электростимуляции остались прежними (таблица 7). При активированных вариантах МПЖС SearchAV+, ReducedVP+ и Ventricular Intrinsic Preference (VIP) максимально достижимую величину АВ-интервала ограничивали значением 350 мс. Чувствительность, амплитуда и длительность импульса по предсердному и желудочковому каналам была подобрана индивидуально.

**Таблица 7** - Параметры стимуляции на 2 этапе исследования

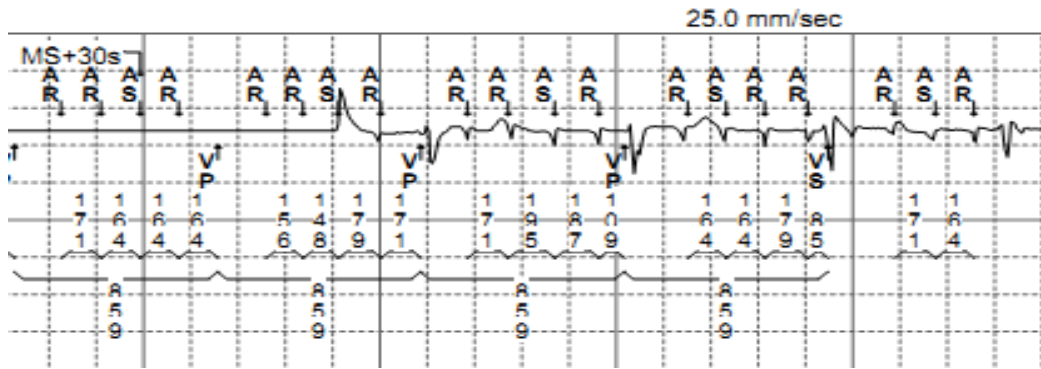
Параметры стимуляции	DDDR (n=36)	МПЖС (n=38)
Режим стимуляции	DDDR или DDD	AAIR <=> DDDR или AAI <=> DDD или DDDR с оптимизацией АВ-интервала или DDD с оптимизацией АВ-интервала
Детектированный АВ-интервал (мс)	150	150
Стимулированный АВ-интервал (мс)	180	180
Алгоритмы МПЖС (режим УЖС или оптимизация АВ-интервала)	Выкл	УЖС вкл или максимальное удлинение базового АВ-интервала на 170 мс
Частотно-адаптивный АВ-интервал	Выкл (номинальный)	Выкл (номинальный)
Алгоритм переключения режима стимуляции («Mode Swith»)	Вкл (номинальный) DDDR→DDIR	Вкл (номинальный) DDDR→DDIR
Частота детекции наджелудочковых нарушений ритма сердца (уд/мин)	170-175	170-175

**Примечания:** мс – миллисекунда, уд/мин – число ударов в минуту, AAIR <=> DDDR или AAI <=> DDD – двухкамерный режим, при котором активна функция MVP (УЖС), Managed Ventricular Pacing (MVP) - алгоритм «управляемой желудочковой стимуляции» (УЖС)

Далее приведены краткие сведения о программируемых параметрах электростимуляции, представленных в таблицах 6 и 7 [1, 18, 111, 115]:

1. Режим стимуляции DDD(R) - режим электростимуляции, при котором стимуляция и восприятие происходят и в предсердиях, и в желудочках. Спонтанное сокращение подавляет стимуляцию в соответствующей камере, а спонтанное предсердное событие вызывает стимуляцию желудочков после запрограммированной задержки (предсердная синхронизация). Буква R обозначает наличие или отсутствие частотно-адаптивной функции, которая изменяет частоту стимуляции в зависимости от активности больного;

2. Детектированный АВ-интервал - временной интервал между спонтанным предсердным сокращением и запланированным желудочковым стимулом;
3. Стимулированный АВ-интервал - временной интервал между предсердным стимулом и запланированным желудочковым стимулом;
4. Частотно-адаптивный АВ-интервал – эта функция имитирует физиологический ответ сердца на нагрузку, укорачивая АВ-интервалы после стимуляции или детекции при увеличении ЧСС и удлиняя при уменьшении ЧСС;
5. Алгоритм переключения режима стимуляции («Mode Swith») – эта программируемая функция предотвращает отслеживание НЖТ путем автоматического переключения из режима DDDR (предсердной синхронизации) в режим DDIR (двухкамерная стимуляция без отслеживания предсердий). Данный алгоритм разработан для защиты от частой стимуляции желудочков во время эпизода НЖТ, который может являться фибрилляцией/трепетанием предсердий или другими наджелудочковыми тахикардиями. На рисунке 2 представлена ВЭГМ с началом пароксизма НЖТ и успешным переключением ЭКС из режима DDD(R) на DDI(R).



**Рисунок 2** - Внутрисердечная электрограмма во время эпизода НЖТ

Примечания: ЭКС переключился в режим DDIR с запрограммированной частотой 70 уд/мин при детекции НЖТ с частотой предсердного цикла выше 300 уд/мин. Обозначения на ВЭГМ: AS - воспринятое (спонтанное) предсердное событие, AR – предсердное восприятие во время рефрактерного периода предсердного канала, VP – стимулированное желудочковое событие, VS – воспринятое (спонтанное) желудочковое событие.

6. Алгоритм минимизации ПЖ стимуляции – данная функция поддерживает спонтанное АВ-проведение, предупреждая «ненужную» правожелудочковую стимуляцию.

## 2.4. Принципы работы и программирования алгоритмов МПЖС

Остановимся более подробно на описании алгоритмов минимизации ПЖ стимуляции.

Алгоритмы МПЖС по способу функционирования можно подразделить на две группы: алгоритмы оптимизации АВ-интервала и алгоритмы автоматического переключения режима стимуляции (таблица 4).

### 2.4.1. Принципы работы и программирования алгоритмов оптимизации АВ-интервала

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»).

Функционирование и программирование параметров работы алгоритма оптимизации АВ-интервала имеют некоторые различия в зависимости от компании производителя.

Алгоритмы ReducedVP+ («Vitatron») и SearchAV+ («Medtronic») имеют схожие принципы программирования и функционирования, поэтому будут рассмотрены вместе.

Данные алгоритмы активированы по умолчанию во всех моделях ЭКС Vitatron E60 DR, G70 DR, Medtronic Sensia DR. Настройка алгоритмов ReducedVP+ и SearchAV+ предполагает программирование такого параметра, как максимальное удлинение АВ-интервалов. Этот параметр показывает насколько (в миллисекундах) могут быть удлинены ДАВ и САВ интервалы. Номинальным значением данного параметра для всех моделей ЭКС является 170 мс [18, 111]. На рисунке 3 показан фрагмент отчета запрограммированных параметров, в т.ч. базовых АВ-интервалов и алгоритма ReducedVP+ («Vitatron»).

**Permanent Parameters (> indicates changes)****Modes**

	Initial	Final
Mode	DDDR	DDDR
Mode Switch	On	On
Detection Rate	175 bpm	175 bpm
Detection Duration	No Delay	No Delay
Blanked Flutter Search	On	On

**Rates**

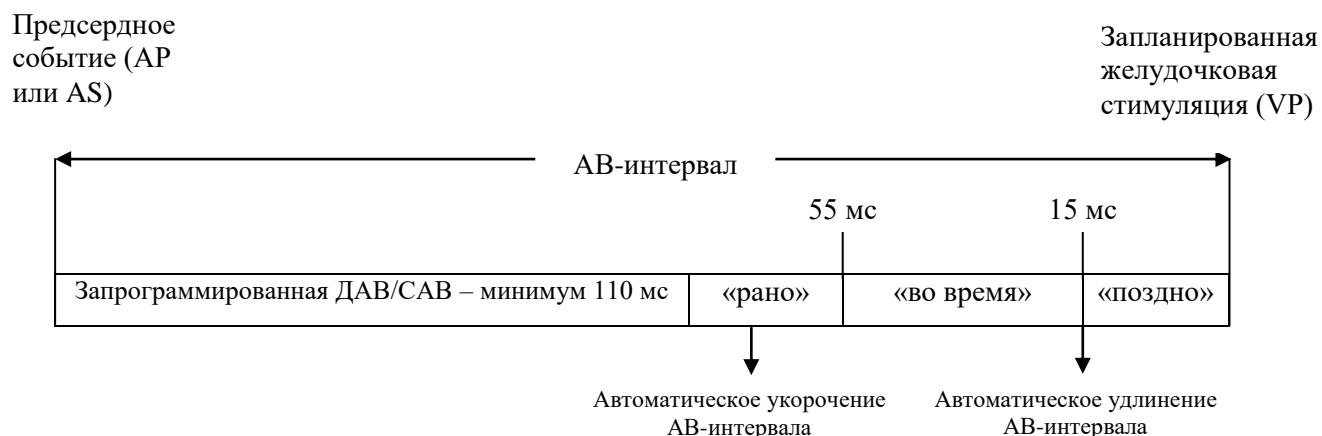
Lower Rate	60 ppm	60 ppm
Upper Tracking Rate	130 ppm	130 ppm
Upper Sensor Rate	130 ppm	130 ppm
ADL Rate	80 ppm	80 ppm

**Intrinsic/AV**

Paced AV	150 ms	150 ms
Sensed AV	120 ms	120 ms
Reduced VP+	On	On
Max Increase to AV	170 ms	170 ms

**Рисунок 3** - Фрагмент окончательного отчета, распечатанного после контрольной проверки ЭКС Vitatron G70 DR, с запрограммированной функцией Reduced VP+  
 Примечания: Paced AV – стимулированный АВ- интервал, Sensed AV – детектированный АВ-интервал, Max Increase to AV – максимальное удлинение АВ – интервала.

Далее описан принцип работы алгоритма на примере функции SearchAV+ (Medtronic). При активации данной функции система делит предсердно-желудочковый интервал на 3 зоны (рисунок 4): «рано», «во время» и «поздно», и анализирует последние 16 АВ-интервалов на наличие собственного АВ-проведения. Критерий «короткое» время АВ-проведения означает, что как минимум 8 из 16 воспринятых (спонтанных) желудочковых событий зарегистрированы за 55 мс до запланированной желудочковой стимуляции. Критерий «длинное» время АВ-проведения означает, что как минимум 8 из 16 воспринятых желудочковых событий зарегистрированы в течение 15 мс до запланированной желудочковой стимуляции, или как минимум 8 желудочковых событий были стимулированными.



**Рисунок 4** - Критерии времени АВ-проведения при работе алгоритма SearchAV+ (Medtronic)

Примечания: АВ – атриовентрикулярный, ДАВ – детектированный АВ-интервал, мс – миллисекунда, САВ – стимулированный АВ-интервал, АР – стимулированное предсердное событие, AS – воспринятое предсердное событие, VP – стимулированное желудочковое событие. Объяснения в тексте.

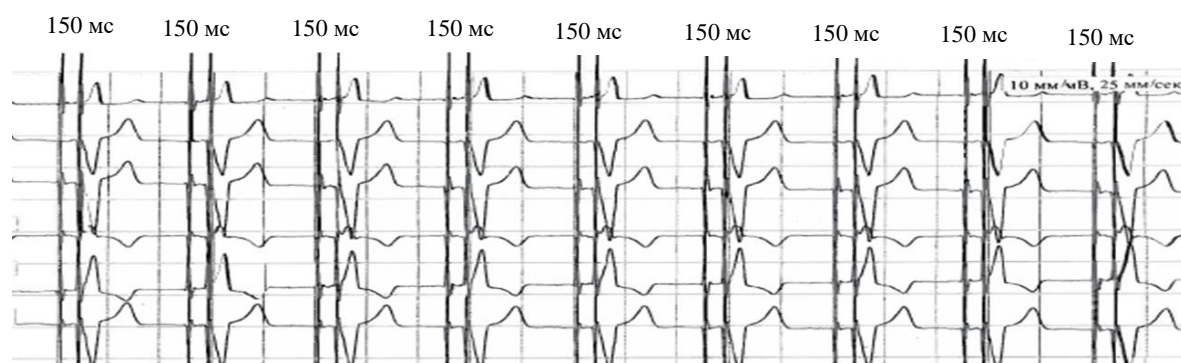
Если время АВ-проведения классифицируется ЭКС как «короткое», то система укорачивает ДАВ и САВ интервалы на 8 мс в последующих 16 предсердно-желудочковых циклах. Максимальное укорочение АВ-интервалов ограничивается запрограммированными значениями параметров ДАВ и САВ.

Если время АВ-проведения классифицируется ЭКС как «длинное», то система удлиняет ДАВ и САВ интервалы на 62 мс в последующих 16 предсердно-желудочковых циклах. Максимальное удлинение АВ-интервалов ограничивается значением запрограммированного параметра «максимальное удлинение АВ-интервала» [74].

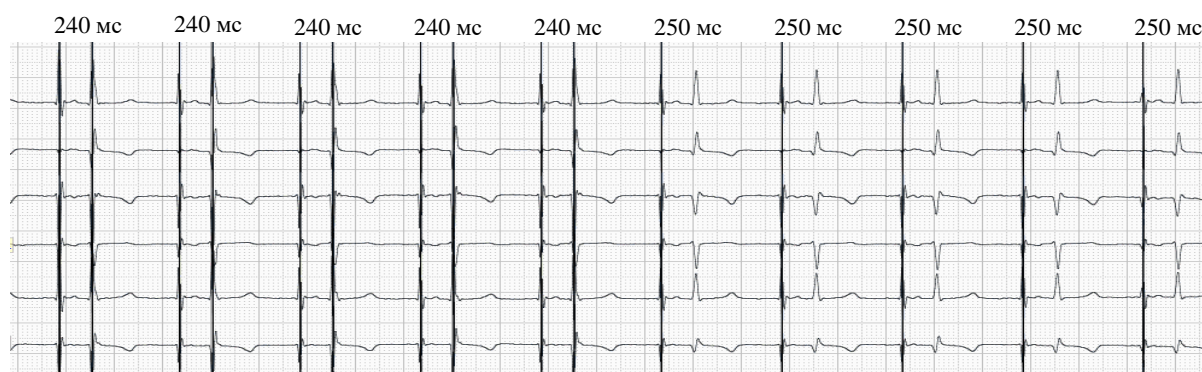
Если ЭКС во время своих периодических поисков в рамках недельного курса не наблюдает активизации собственного АВ-проведения, он отключает функции ReducedVP+ и SearchAV+.

На рисунке 5 представлены ЭКГ, демонстрирующие работу алгоритма ReducedVP+ («Vitatron»).

А



Б



**Рисунок 5** - Работа алгоритма оптимизации АВ-интервала ReducedVP+ («Vitatron»): А - стимуляция в режиме DDD с базовым АВ-интервалом 150 мс; Б – последующее удлинение базового АВ-интервала до 250 мс с успешным поиском спонтанных желудочковых сокращений. Последующая стимуляция с удлиненными АВ-интервалами.

Алгоритм Ventricular intrinsic preference или VIP («St. Jude Medical») также предполагает периодическое удлинение АВ-интервалов на программируемую величину (параметр VIP). Периодичность удлинения интервалов зависит от программируемого значения «интервала поиска», длительность которого по умолчанию составляет 1 мин. Кроме этого, данная функция предполагает программирование так называемых «циклов поиска», которые могут быть



запрограммированы на значения 1 (по умолчанию), 2 или 3 воспринятых желудочковых событий.

Например, если значения базовых САВ и ДАВ равны 200 мс, значение параметра VIP - 100 мс, запрограммированы 1 мин интервала поиска в 1 цикле поиска. В этом случае в течение 1 мин в 1 предсердно-желудочковом цикле АВ-интервал будет удлиняться до 300 мс. Если во время удлинения АВ-интервала ЭКС регистрирует собственное желудочковое сокращение, то продленные до 300 мс АВ-интервалы продолжать действовать, если не регистрирует спонтанное желудочковое событие, то произойдет укорочение АВ-интервалов до величины базовых значений САВ и ДАВ (200 мс). Новый интервал поиска собственных желудочковых сокращений запускается в течение следующей 1 мин [15, 115].

Сравнительная характеристика алгоритмов оптимизации АВ-интервала представлена в таблице 8.

**Таблица 8** - Сравнительная характеристика алгоритмов оптимизации АВ-интервала

Параметр	SearchAV+	ReducedVP+	Ventricular Intrinsic Preference (VIP)
Модель ЭКС, производитель	Adapta DR, Sensia DR, Medtronic	E60 DR, G70 DR, Vitatron	Zephyr XL DR 5826, St. Jude Medical
По умолчанию	Вкл	Вкл	Быкл
Номинальные САВ / ДАВ (мс)	150/120	150/120	200/150
На сколько можно увеличить АВ-задержку (мс)	От 10 до 250	От 10 до 250	От 50 до 200
Если собственное АВ-проведение не найдено, поиск возобновляется	Каждые 16 часов в течение примерно 1 нед, затем поиск прекращается (непрограммируемый параметр)	Каждые 16 часов в течение примерно 1 нед, затем поиск прекращается (непрограммируемый параметр)	Программируемый интервал поиска от 30 сек до 30 мин (по умолчанию 1 мин) в 1-3 циклах поиска (по умолчанию 1 цикл)

**Примечания:** ДАВ – детектированный АВ-интервал, САВ – стимулированный АВ-интервал, мс - миллисекунда.

#### **2.4.2. Принцип работы и программирования алгоритма автоматического переключения режима стимуляции: «управляемой желудочковой стимуляции»**

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 предсердно-желудочковое 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. ЭКС Adapta оснащена двумя алгоритмами МПЖС SearchAV+ и УЖС, однако если запрограммирован режим УЖС, то активировать алгоритм SearchAV+ невозможно. При программировании устройства в режим «управляемой желудочковой стимуляции» необходимо выбрать режимы с аббревиатурой AAIR <=> DDDR или AA1 <=> DDD, указывающие на возможность работы стимулятора одновременно в двух режимах (рисунок 6).

<b>Постоянные параметры</b>	
<b>Режимы</b>	
Режим	AAIR<=>DDDR
Переключ. режима	Вкл
Частота детекции	175 уд./мин
Задерж. до детекции	Без задержки
Поиск треп. в слеп. пер.	Вкл
<b>Частоты</b>	
Ниж. баз. част.	60 мин <sup>-1</sup>

**Рисунок 6** - Фрагмент окончательного отчета, распечатанного после контрольной проверки ЭКС Adapta DR (Medtronic).

Примечания: работа ЭКС запрограммирована в режиме «управляемой желудочковой стимуляции», обозначаемой в графе режим как AAIR <=> DDDR.

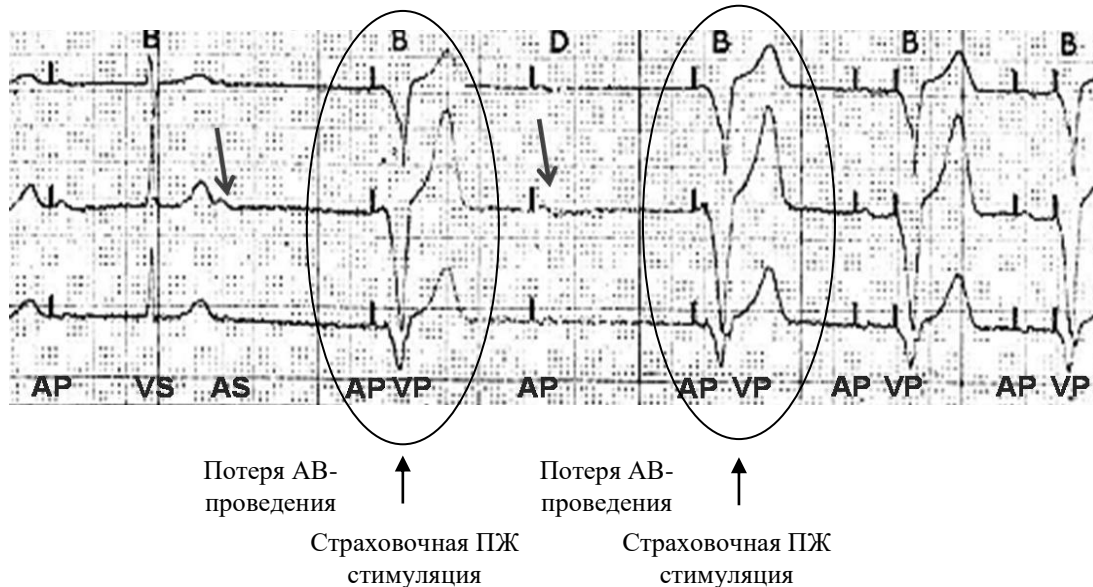
### **Принцип работы алгоритма «управляемой желудочковой стимуляции»**

В случае кратковременной потери АВ-проведения ЭКС продолжает стимуляцию в режиме AAIR со страховочной желудочковой стимуляцией после каждого межпредсердного выскальзывающего интервала А – А без собственных желудочковых сокращений. Если в двух из четырех последних межпредсердных выскальзывающих интервалах А – А отсутствуют воспринятые желудочковые комплексы, система фиксирует стойкое нарушение АВ-проведения и автоматически переключается в режим DDDR. Страховочный желудочковый стимул наносится через 80 мс после предсердного события. Принцип работы алгоритма УЖС проиллюстрирован на рисунке 7.

А



Б



**Рисунок 7** - Работа алгоритма «управляемой желудочковой стимуляции» (Managed Ventricular Pacing):

А – запись I отведения ЭКГ, стимуляция в режиме ААI с мониторингом желудочкового ритма при ненарушенном АВ-проводении; Б – запись холтеровского мониторинга ЭКГ. Автоматическое переключение режима изолированной предсердной стимуляции на двухкамерный режим при стойком нарушении собственного АВ-проводения (пропущенные желудочковые сокращения указаны стрелками). Аннотация маркера: AP – стимулированное предсердное событие, AS – воспринятое предсердное событие, VP – стимулированное желудочковое событие, VS – воспринятое желудочковое событие.

При работе в режиме DDDR система периодически проводит тест на наличие собственного предсердно-желудочкового проведения путем

переключения в AAI режим в одном кардиоцикле, первая проверка осуществляется через 1 минуту после переключения в DDDR режим. Если во время теста система распознает собственное желудочковое событие, произойдет мгновенное переключение в AAIR режим. При отрицательном результате поиска DDDR стимуляция продолжится, а интервалы проверки прогрессивно удлинятся (2, 4, 8 и т.д. минут) вплоть до 16 часов, а затем будут проводиться однократно каждые 16 часов [75].

Таким образом, можно выделить следующие особенности режима «управляемой желудочковой стимуляции»:

- в зависимости от частоты спонтанного ритма и состояния АВ-проведения длительность межжелудочковых интервалов может колебаться, вплоть до регистрации одиночных контролируемых кардиостимулятором пауз длительностью не больше суммы двух базовых интервалов стимуляции и дополнительных 80 мс;

- у пациентов с полной АВ-блокадой каждые 16 часов (поиск собственного АВ-проведения) будет пропущено одно желудочковое сокращение;

- у пациентов с АВ-блокадой I степени ЭКС будет проводить стимуляцию в режиме AAIR независимо от продолжительности АВ-интервалов.

## **2.5. Сбор диагностической информации из памяти ЭКС**

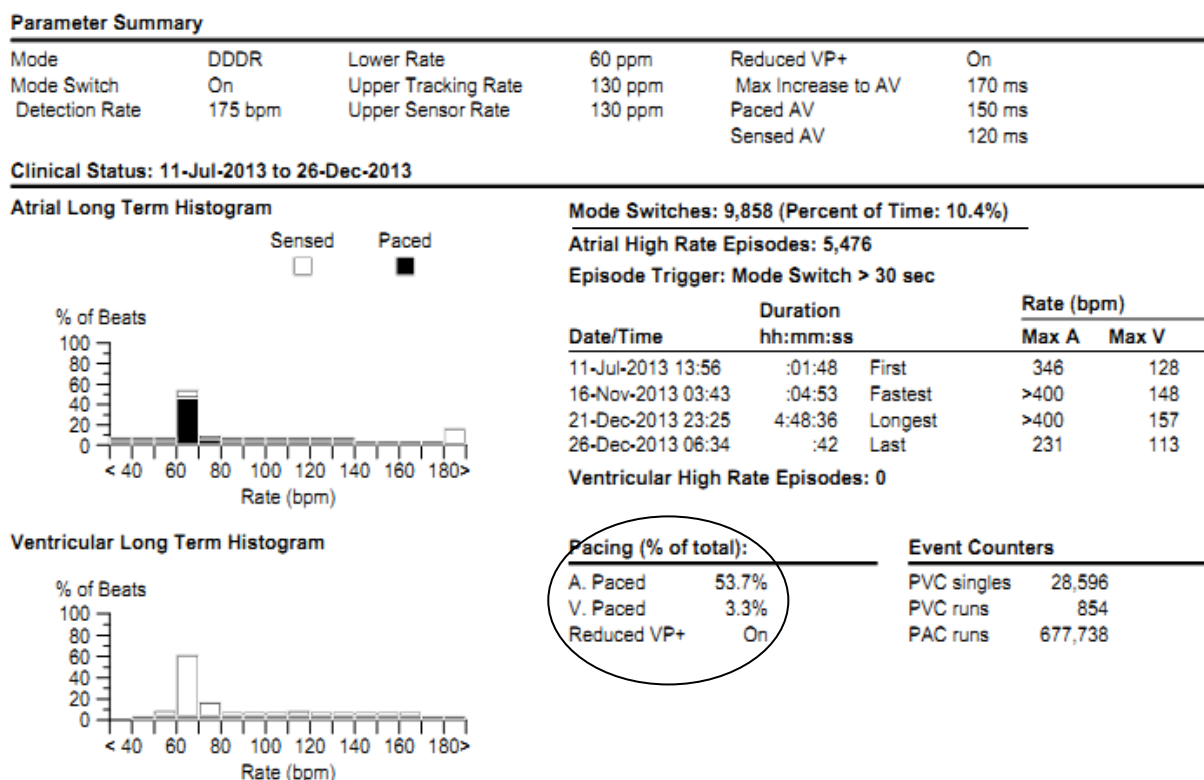
Для оценки работы электрокардиостимулятора и кардиостимуляции ЭКС записывает различные диагностические данные и сведения об определенных функциях устройства. Процесс записи продолжается непрерывно между контрольными проверками устройства. С помощью программатора можно получить записанную информацию и просмотреть ее в графическом формате.

Программирование ЭКС Adapta, Versa и Sensia корпорации Medtronic, а также Vitatron E60, G70 осуществляли с помощью программатора CareLink

(модель 2090), для программирования ЭКС Zephyr XL DR 5826 использовали программатор системы Merlin™ PCS (St. Jude Medical).

В ходе каждого контрольного осмотра посредством программатора оценивали следующие диагностические данные из памяти ЭКС:

1. Доли предсердной и правожелудочковой стимуляции, выраженные в процентах (рисунок 8). Отображение собранных данных представлено на рисунке 8 на примере ЭКС Vitatron G70 DR.



**Рисунок 8** - Фрагмент первичного отчета, распечатанного в ходе контрольной проверки ЭКС Vitatron G70 DR. Предсердная и желудочковая гистограммы ЧСС. Примечания: A.Paced – доля предсердной стимуляции, V.Paced - доля правожелудочковой стимуляции.

2. Данные о числе эпизодов автоматического переключения режима стимуляции («Mode Switch»). Данные об общей продолжительности эпизодов Mode Switch, т.е. общей длительности НЖТ за время наблюдения. Данный показатель в дальнейшем мы будем называть бремя НЖТ (рисунок 9), в отчетах из памяти

ЭКС он может быть выражен в процентах, час/сут или днях, часах, минутах, секундах в зависимости от модели ЭКС.

3. Отчет об эпизодах высокой предсердной частоты (ЭВПЧ), т.е. об эпизодах НЖТ. Отчет содержит информацию о дате и времени возникновения, длительности эпизодов, максимальной частоте в обеих камерах (только в предсердиях в модели Zephyr XL DR 5826), средней желудочковой частоте (только в ЭКС производства Medtronic и Vitatron). На рисунке 9 представлены данные об ЭВПЧ (ЭКС модели Vitatron G70 DR).

Data Collection Period: 11-Jul-2013 13:42 - 26-Dec-2013 10:26 (Over Last 6 months)

#### Atrial High Rate Episodes

Episode Trigger Mode Switch  
Collection Delay 30 sec  
Detection Rate 175 bpm  
Detection Duration No Delay

#### Episode Data

VHR Episodes 0  
Mode Switches 9,858 (2.5 hrs/day - 10.4%)  
AHR Episodes 5,476  
PVC Singles 28,596  
PVC Runs 854  
PAC Runs 677,738

#### Ventricular High Rate Episodes

Detection Rate 180 ppm  
Detection Beats 5 beats  
Termination Beats 5 beats

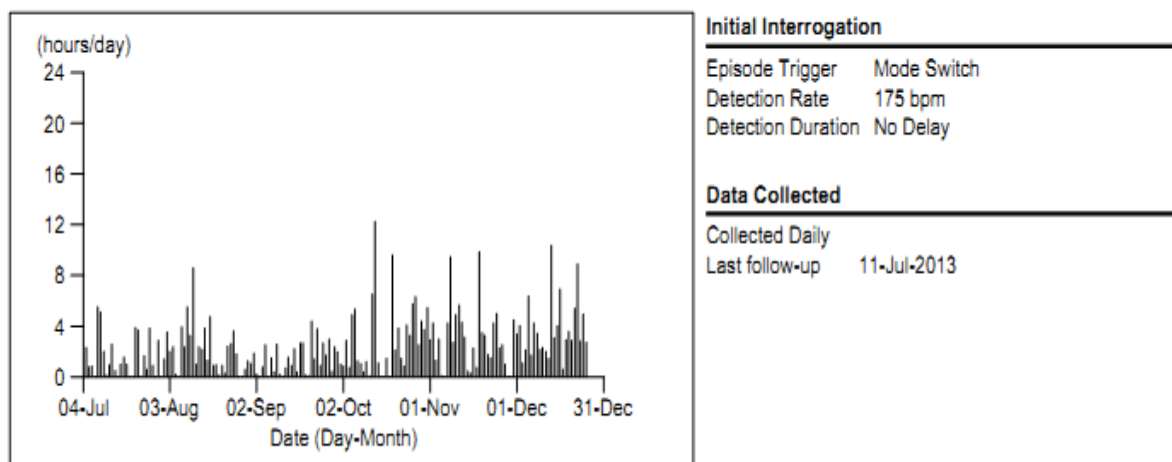
Type	Date/Time	Duration hh:mm:ss	Rates (bpm):			Sensor
			Max A	Max V	Avg V	
AHR	11-Jul-2013 13:56	:01:48	346	128	118	107
AHR	16-Nov-2013 03:43	:04:53	>400	148	94	60
AHR	21-Dec-2013 23:25	4:48:36	>400	157	88	60
AHR	26-Dec-2013 00:41	:01:18	263	135	75	60
AHR	26-Dec-2013 00:46	:32	231	130	92	60
AHR	26-Dec-2013 00:50	:01:15	293	124	86	60
AHR	26-Dec-2013 00:57	:01:24	254	122	104	66
AHR	26-Dec-2013 01:17	:01:12	282	130	93	60
AHR	26-Dec-2013 01:26	:39	231	111	89	61
AHR	26-Dec-2013 01:54	:01:11	246	122	100	60
AHR	26-Dec-2013 03:13	:49	239	115	87	60
AHR	26-Dec-2013 03:19	:40	231	116	90	60
AHR	26-Dec-2013 03:29	:48	272	113	76	60
AHR	26-Dec-2013 03:31	:46	317	120	78	60
AHR	26-Dec-2013 03:41	:38	272	122	92	64
AHR	26-Dec-2013 06:34	:42	231	113	94	60

Рисунок 9 - Данные об эпизодах высокой частоты (ЭКС Vitatron G70 DR)

4. Графики эпизодов НЖТ. На рисунке 10 представлен график «Тренд предсердной аритмии», отображающий сколько раз в день пациент испытывает предсердную аритмию. Собранные за несколько месяцев

информация показывает, когда имеет место тренд увеличения или уменьшения данного нарушения ритма.

Data Collection Period: 04-Jul-2013 - 26-Dec-2013 (Over Last 175 days)



**Рисунок 10** - Тренд предсердной аритмии (ЭКС Vitatron G70 DR)

5. Записи внутрисердечных электрограмм (ВЭГМ) - записи внутрисердечных сигналов, детектированных в предсердии и желудочке с помощью предсердного и желудочкового стимулирующих электродов. Нами анализировались все доступные ВЭГМ на предмет верификации нарушения ритма сердца.

## 2.6. Методы статистической обработки данных

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  $\chi^2$ . Данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), медианы и межквартильного размаха — Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль).

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 [3, 4, 13].

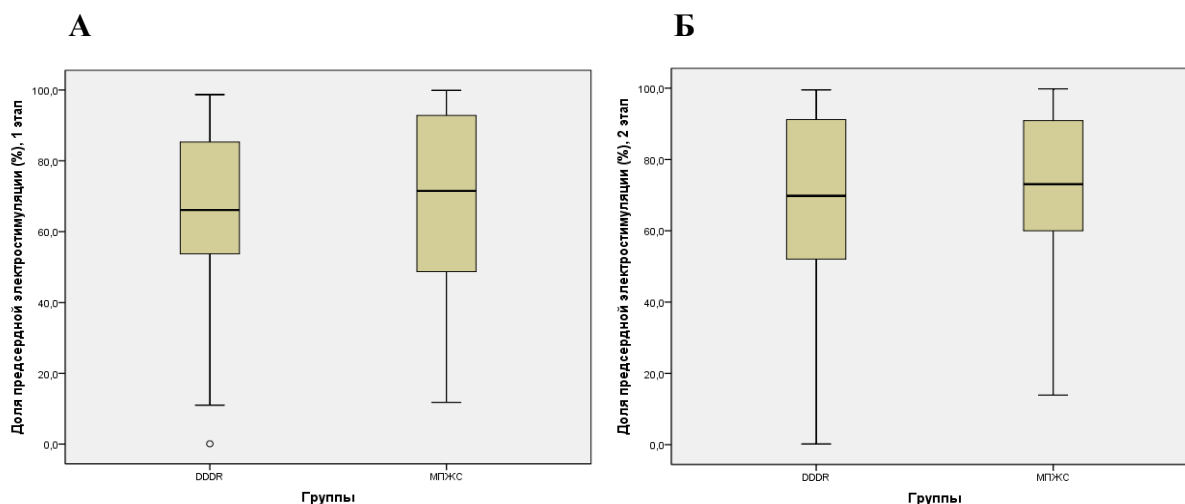
## ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1. Оценка долей предсердной и правожелудочковой электростимуляции

При анализе работы кардиостимулятора на каждом этапе исследования проводилась оценка изменений долей предсердной и правожелудочковой стимуляции между группами пациентов, кроме этого анализировались внутригрупповые изменения данных показателей.

Исходя из того, что большинство данных предсердной и правожелудочковой стимуляции не подчинялись нормальному распределению, то они были представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Me (25-й процентиль; 75-й процентиль). Значимость различий исследуемых переменных при сравнении двух групп оценивалась с применением непараметрического теста Вилкоксона ранговых сумм. При попарном сравнении данных долей электростимуляции внутри групп между двумя этапами исследования был использован тест знаковых рангов Вилкоксона. При  $p < 0,05$  различия между признаками признавались значимыми.

Как видно из рисунка 11, доли предсердной электростимуляции не различались между группами в течение всего периода наблюдения. Медиана предсердной электростимуляции на 1-м этапе в группе DDDR составила 66 (54; 86)%, в группе МПЖС — 72 (48; 93)% ( $p=0,56$ ). Медиана предсердной электростимуляции на 2-м этапе исследования в группе DDDR составила 70 (52; 93)%, в группе МПЖС — 73 (59; 91)% ( $p=0,48$ ).



**Рисунок 11** - Диаграмма долей предсердной электростимуляции. **А** - доли предсердной стимуляции на 1 - м этапе исследования; **Б** - доли предсердной стимуляции на 2 - м этапе исследования.

Также не было выявлено внутригрупповых изменений долей предсердной стимуляции ( $p > 0,05$ ) (таблица 9).

**Таблица 9** – Характеристика состояния предсердной электростимуляции

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

**Примечания:** данные представлены в виде Me — медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). DDDR — стандартная двухкамерная электростимуляция; МПЖС — минимизация правожелудочковой стимуляции.

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 ( $p=0,58$ ). В ходе исследования необходимость в активации данной функции для

повышения толерантности к физической нагрузке и уменьшения симптоматики (одышка при повседневной физической активности) возникла у 1 (0,36%) пациента из группы DDDR, а отключение данной функции из-за плохой субъективной переносимости частой электростимуляции без объективных признаков ишемии миокарда возникла у 1 (0,36%) пациента из группы DDDR с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 1 (0,38%) пациента из группы МПЖС, не имеющего анамнеза ИБС.

Нами было продемонстрировано, что активация алгоритмов МПЖС на 2 – м этапе исследования обеспечивала значительное снижение ПЖ стимуляции у пациентов из группы МПЖС по сравнению с пациентами из группы DDDR.

Из таблицы 10 видно, что доля ПЖ электростимуляции не различалась между группами на 1-м этапе исследования. Медиана ПЖ электростимуляции в группе DDDR составила 99 (89; 99)%, в группе МПЖС — 99 (92; 99)% ( $p=0,77$ ). После активации алгоритмов МПЖС на 2-м этапе исследования медиана ПЖ стимуляции в группе МПЖС была статистически значимо ниже, чем в группе DDDR, — 1 (0; 9)% против 99 (92; 99)% соответственно ( $p<0,001$ ).

В ходе исследования не было выявлено изменений доли ПЖ стимуляции в группе DDDR ( $p= 0,83$ ), тогда как в группе МПЖС после активации алгоритмов минимизации ПЖ стимуляции доля ПЖ стимуляции снизилась значительно ( $p<0,001$ ).

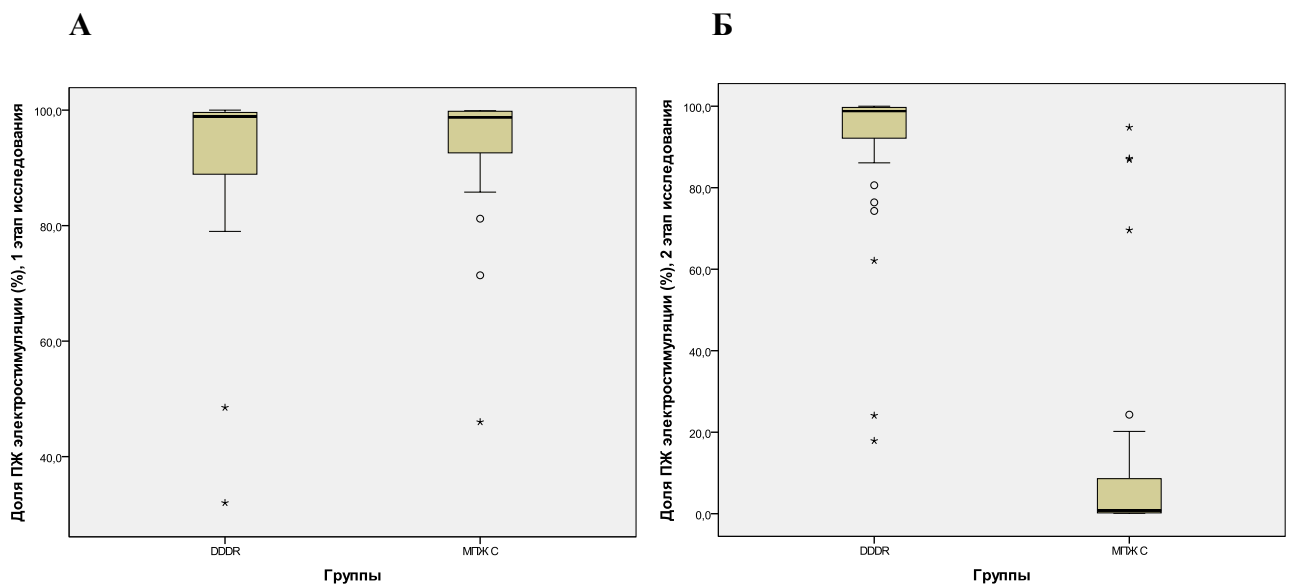
**Таблица 10** - Характеристика состояния правожелудочковой электростимуляции

Признак	DDDR (n=36)	МПЖС (n=38)	p
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 перцентиль; 75-й перцентиль).

DDDR — стандартная двухкамерная электростимуляция; МПЖС — минимизация правожелудочковой стимуляции.

У 3-х (7,9%) пациентов из группы МПЖС активация алгоритмов не привела к значимому снижению ПЖ стимуляции (рисунок 12Б). Анализ позволил выявить, что причинами явилась автоматическая деактивация алгоритма оптимизации АВ-интервала ReducedVP+ («Vitatron») в ответ на прогрессирование АВ-блокады. У 2-х (5,3%) больных нарушения АВ-проводимости носили транзиторный характер и не были связаны с изменениями в медикаментозной терапии. У 1 (2,6%) пациента к концу наблюдения регистрировалась АВ-блокада I степени, также не связанная с изменениями в лекарственной терапии.



**Рисунок 12** - Диаграмма долей правожелудочковой электростимуляции. **А** - доли правожелудочковой стимуляции на 1 - м этапе исследования; **Б** - доли правожелудочковой стимуляции на 2 - м этапе исследования.

В целом, 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 выявлено не было.

Дополнительно была проведена сравнительная оценка двух методик минимизации ПЖ стимуляции в группе МПЖС: оптимизации АВ-интервала и алгоритма «управляемой желудочковой стимуляции» (УЖС). Методика

оптимизации АВ-интервала была использована у 28 (73,7%) пациентов, тогда как алгоритм УЖС у 10 (26,3%) пациентов из группы МПЖС. Различий в доле ПЖ стимуляции в подгруппах пациентов выявлено не было. Медиана ПЖ электростимуляции в подгруппе оптимизации АВ-интервала составила 1,2 (0,2; 11,3)%, в подгруппе УЖС — 0,3 (0,3; 0,9)% ( $p=0,18$ ).

### **3.2. Оценка влияния алгоритмов МПЖС на переход фибрилляции предсердий в персистирующую форму и бремя НЖТ**

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. Данные о бремени НЖТ были получены посредством непрерывного мониторинга предсердного ритма с помощью двухкамерных ЭКС, а затем извлечены посредством телеметрии из памяти ЭКС. Помимо этого, были проанализированы данные о количестве процедур медикаментозной или электрической кардиоверсии.

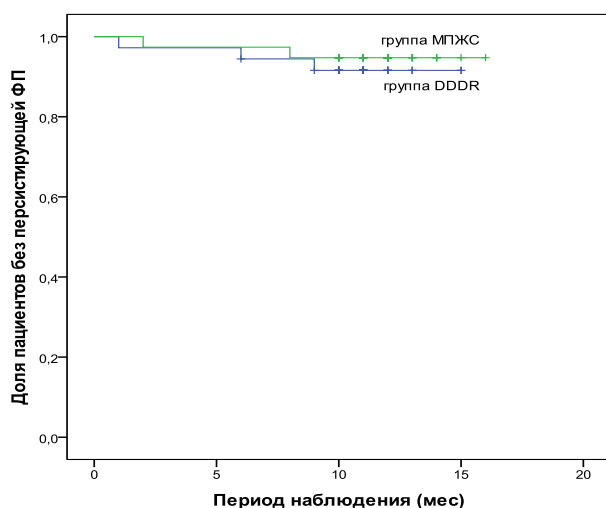
Персистирующая форма ФП была определена как эпизод ФП, длящийся как минимум по 22 ч в сутки в течение 7 последовательных дней по данным ЭКС, или регистрация ФП на двух последовательных плановых проверках ЭКС [6, 29, 99]. Бремя НЖТ определялось как общая длительность всех эпизодов НЖТ, деленная на время наблюдения. Данный показатель выражен в мин/сут.

Данные о бремени НЖТ представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Ме (25-й перцентиль; 75-й перцентиль), вследствие того, что они не подчинялись нормальному распределению. Значимость различий исследуемых переменных при сравнении двух групп оценивалась с применением непараметрического теста Вилкоксона ранговых сумм. При попарном сравнении переменных бремени НЖТ внутри групп между двумя этапами исследования был использован тест знаковых рангов Вилкоксона.

Сравнительный анализ независимых категориальных данных проводили с помощью теста  $\chi^2$ . При  $p < 0,05$  различия между признаками признавались значимыми.

Нами не было выявлено различий в развитии персистирующей формы ФП между пациентами из группы DDDR и группы МПЖС.

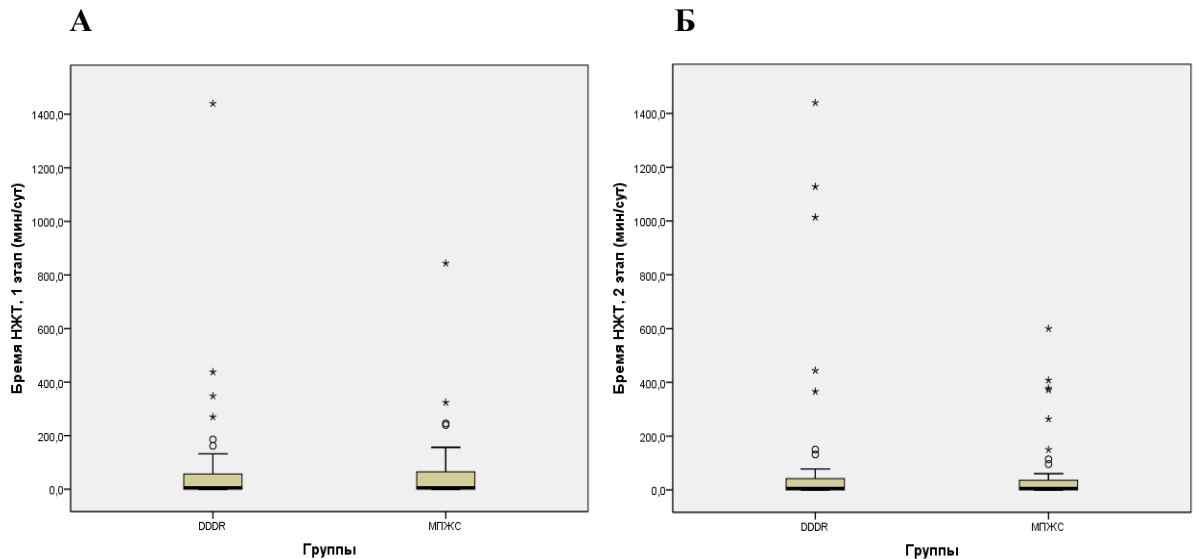
Развитие персистирующей формы ФП было зарегистрировано у 5 пациентов — у 3 (8,6%) из группы DDDR и у 2 (5,3%) из группы МПЖС (ОР 1,25 при 95% ДИ от 0,2 до 7,98;  $p=0,47$ ). На рисунке 13 показаны кривые времени до развития персистирующей формы ФП, построенные методом Каплана—Мейера.



**Рисунок 13** - Кривая времени до развития персистирующей формы ФП (метод Каплана—Мейера)

Примечания: DDDR — стандартная двухкамерная электростимуляция; МПЖС — минимизация правожелудочковой стимуляции; ФП — фибрилляция предсердий.

В ходе исследования не выявлено различий по бремени НЖТ между группами (рисунок 14). Медиана бремени НЖТ на 1-м этапе исследования составила 6,0 (0; 62) мин/сут в группе DDDR и 6,0 (0; 68) мин/сут в группе МПЖС ( $p=0,48$ ). Медиана бремени НЖТ на 2-м этапе исследования составила 6,0 (0; 42) мин/сут в группе DDDR и 6,0 (0; 42) мин/сут в группе МПЖС ( $p=0,67$ ).



**Рисунок 14** - Диаграмма бремени наджелудочковых тахикардий. **А** – время НЖТ на 1 - м этапе исследования; **Б** - время НЖТ на 2 - м этапе исследования.

Внутригрупповых изменений бремени НЖТ между двумя этапами исследования также выявлено не было ( $p>0,05$ ) (таблица 11).

**Таблица 11** - Характеристика бремени НЖТ в группе DDDR и MPЖС на двух этапах исследования

Признак	DDDR (n=36)	MPЖС (n=38)	p
Время НЖТ (мин/сут), 1 этап	6,0 (0; 62)	6,0 (0; 68)	0,48
Время 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 Me — медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). DDDR — стандартная двухкамерная электростимуляция; MPЖС — минимизация правожелудочковой стимуляции; НЖТ – наджелудочковые тахикардии.

Как было сказано ранее, различий в медикаментозной, в том числе антиаритмической терапии на этапе включения в исследование между группами не было. Из таблицы 12 видно, что не было выявлено различий в медикаментозной терапии между группами и в конце исследования ( $p>0,05$ ).



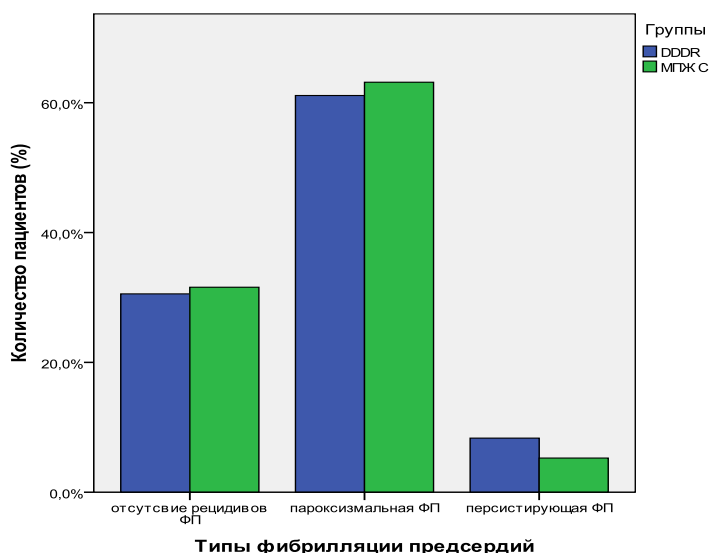
**Таблица 12** - Медикаментозная терапия в группе DDDR и МПЖС в конце исследования

Лекарственная терапия	DDDR (n=35)	МПЖС (n=38)	p
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 (%). ААП – антиаритмические препараты, БАБ – бета-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; НПОАК – новые пероральные антикоагулянты.

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,  $p=0,59$ ). Типы фибрилляции предсердий, диагностированные в ходе исследования представлены на рисунке 15.



**Рисунок 15** - Типы фибрилляции предсердий, диагностированные к концу исследования, у пациентов из группы МПЖС и DDDR

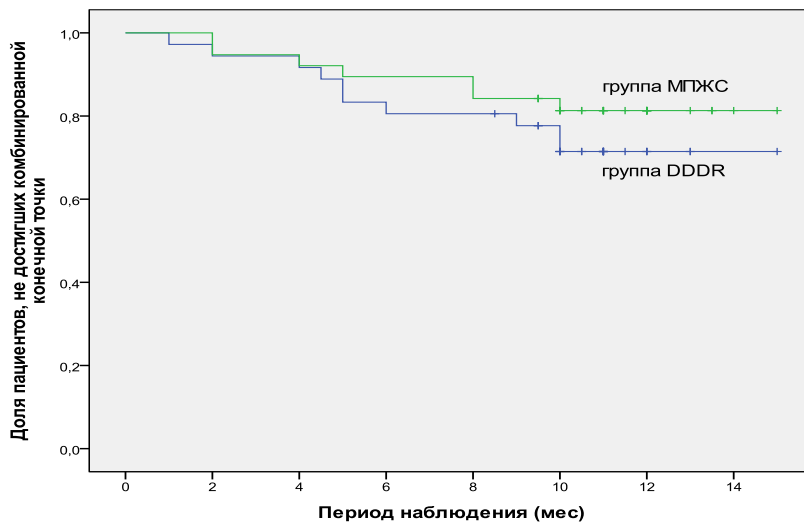
Примечания: DDDR — стандартная двухкамерная электростимуляция; МПЖС — минимизация правожелудочковой стимуляции; ФП — фибрилляция предсердий.

### 3.3. Оценка влияния алгоритмов МПЖС на комбинированную конечную точку

Клиническую значимость алгоритмов МПЖС оценивали по их влиянию на комбинированную конечную точку, включавшую 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.

Различий в достижении комбинированной конечной точки между группами выявлено не было. 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 16 показаны кривые времени до развития комбинированной конечной точки, построенные методом Каплана—Мейера.



**Рисунок 16** - Кривая времени до развития комбинированной конечной точки (метод Каплана—Мейера)

Примечания: DDDR — стандартная двухкамерная электростимуляция; МПЖС — минимизация правожелудочковой стимуляции.

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;  $p=0,43$ ). Основным поводом для госпитализации служили симптомные рецидивы ФП, так в ходе исследования в группе DDDR было зарегистрировано 7 (19,4%) случаев госпитализации по причине рецидива ФП и 7 (18,4%) случаев в группе МПЖС ( $p=0,57$ ). ИБС, в т.ч. необходимость проведения плановой реваскуляризации при помощи чрескожного

коронарного вмешательства, являлась причиной для госпитализации в 3-х (8,3%) случаях в группе DDDR, 4 (10,5%)- в группе МПЖС ( $p=0,53$ ).

У двух больных (5,6 %) из группы DDDR был диагностирован ишемический инсульт, один из пациентов получал пероральную антикоагулянтную терапию варфарином (Международное нормализованное отношение не достигло терапевтического значения), второй пациент самостоятельно прервал прием варфарина. У одного из больных по данным памяти ЭКС была зарегистрирована ФП, предшествующая инсульту. Сохранить данные из памяти ЭКС второго больного не удалось в связи с его смертью по причине ишемического инсульта.

Примерно с равной частотой отмечались госпитализации по причине декомпенсации ХСН (1 (2,8%) случай в группе DDDR) и по причине гипертонического криза (1 (2,6%) случай в группе МПЖС).

Данные по причинам госпитализации представлены в таблице 13.

**Таблица 13** - Характеристика госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам

Диагноз при поступлении в стационар	DDDR (n=36)	МПЖС (n=38)	p
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 (%). ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

У 1 (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 14.

**Таблица 14** - Данные комбинированной конечной точки и отдельных ее КОМПОНЕНТОВ

	<b>DDDR (n=36)</b>	<b>МПЖС (n=38)</b>	<b>ОР (95% ДИ)</b>	<b>p</b>
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

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

### **3.4. Оценка влияния алгоритмов МПЖС на размеры левого предсердия и систолическую функцию левого желудочка**

Для оценки влияния алгоритмов МПЖС на размеры и ремоделирование ЛП, а также систолическую функцию ЛЖ всем пациентам на последнем визите выполнялось эхокардиографическое исследование по стандартному протоколу.

Значения исследуемых переменных подчинялись нормальному распределению, поэтому данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), а статистический анализ был проведен с применением t-теста.

Из таблицы 15 видно, что группы пациентов различались между собой только по линейным размерам ЛЖ. Средний КДР составил  $52 \pm 4,7$  мм в группе DDDR и  $50 \pm 4,2$  мм в группе МПЖС ( $p=0,02$ ). Средний КСР составил  $34 \pm 4,6$  мм в группе DDDR и  $31 \pm 3,7$  мм в группе МПЖС ( $p=0,01$ ). Тем не менее, полученные данные линейных размеров ЛЖ не выходят за рамки нормативных

показателей в обеих группах пациентов. Нормальные значения КДР у женщин составляют 38-52 мм, у мужчин 42 -58 мм, нормальные значения КСР у женщин определены в диапазоне 22-35 мм, у мужчин 25-40 мм [66]. Данные о линейных размерах ЛЖ в зависимости от пола в обеих группах пациентов представлены в таблице 16.

**Таблица 15** - Основные эхокардиографические показатели к концу исследования у пациентов из группы DDDR и группы МПЖС

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 <sup>2</sup>	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). DDDR — стандартная двухкамерная электростимуляция; МПЖС — минимизация правожелудочковой стимуляции; ЛП — левое предсердие; 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; ЛЖ — левый желудочек.

**Таблица 16** - Данные линейных размеров ЛЖ в зависимости от пола в обеих группах пациентов

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

**Примечания:** данные представлены в виде М (SD) — среднее (стандартное отклонение). DDDR — стандартная двухкамерная электростимуляция; МПЖС — минимизация правожелудочковой стимуляции; КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер.

Большинство пациентов обеих групп в конце наблюдения имели незначительно увеличенные размеры ЛП, средний иКСО ЛП составил  $36 \pm 9,4$  мл/м<sup>2</sup> в группе DDDR и  $36 \pm 9,5$  мл/м<sup>2</sup> в группе МПЖС ( $p=0,97$ ), а также нормальную систолическую функцию ЛЖ. Средняя ФВ ЛЖ составила  $62 \pm 9,5\%$  в группе DDDR и  $60 \pm 5,2\%$  в группе МПЖС ( $p=0,17$ ).

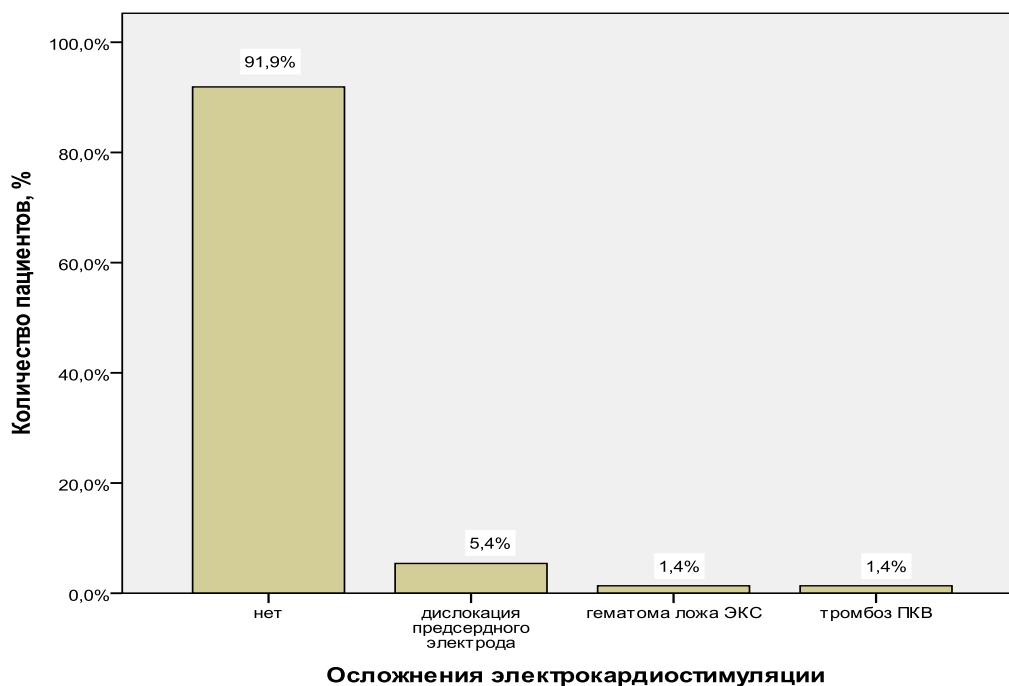
Таким образом, в ходе исследования не наблюдалось изменений размеров ЛП или снижения фракции выброса ЛЖ у большинства пациентов как на фоне активации алгоритмов МПЖС, так и на фоне стандартной двухкамерной стимуляции.

### **3.5. 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.

На рисунке 17 представлены осложнения электрокардиостимулирующей терапии в общей выборке больных.



**Рисунок 17** - Осложнения электрокардиостимулирующей терапии в общей выборке больных

Примечания: ПКВ — подключичная вена; ЭКС— электрокардиостимулятор.

Осложнений, связанных с применением методик минимизации ПЖ электростимуляции, выявлено не было.



## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор оптимального режима электрокардиостимуляции у пациентов с синдромом слабости синусового узла и пароксизмальной формой ФП представляется крайне важным для достижения хороших ближайших и отдаленных результатов лечения. Результаты проведенных исследований продемонстрировали потенциальную опасность избыточной апикальной ПЖ электростимуляции для оперированных больных из-за увеличения риска развития СН и прогрессирования ФП [96, 99, 101, 113].

В свою очередь профилактика прогрессирования ФП является крайне актуальной проблемой. По данным мета-анализа, посвященному влиянию типов ФП на клинические исходы, частота системных тромбоэмболических осложнений и смертность была выше у пациентов с персистирующей и постоянной ФП по сравнению с пароксизмальной формой данного нарушения ритма сердца [45]. Также было показано, что бремя НЖТ является независимым предиктором развития ишемического инсульта, а каждый дополнительный час ФП, детектированный с помощью имплантируемого сердечного электронного устройства: ЭКС, имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора и устройства для СРТ, ассоциирован с повышением риска развития инсульта [28].

В этой связи интерес представляло изучение возможностей современных ЭКС, оснащенных специальными алгоритмами МПЖС, для профилактики рецидивов ФП, снижения частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и смертности у пациентов с СССУ и анамнезом пароксизмальной формы ФП.

В проведенной работе анализируются результаты применения двухкамерных ЭКС, оснащенных 4 алгоритмами минимизации ПЖ электростимуляции и условно разделенных нами на два типа функционирования – оптимизации АВ-интервала и автоматического переключения режима

стимуляции. Изученные нами алгоритмы МПЖС продемонстрировали высокую эффективность в снижении «избыточной» ПЖ электростимуляции по сравнению со стандартным DDDR режимом. Активированные алгоритмы МПЖС снизили долю ПЖ стимуляции с 99% до 1% ( $p < 0,001$ ). Нежелательных явлений при работе алгоритмов МПЖС выявлено не было. Полученные нами данные соответствуют результатам похожих клинических исследований [4, 29, 30, 47, 76, 77, 99, 110]. Активация режима автоматического переключения режима стимуляции («управляемой желудочковой стимуляции», УЖС) приводила к более значимому снижению ПЖ электростимуляции по сравнению с алгоритмом оптимизации АВ-интервала у большинства больных с двухкамерными ЭКС, за исключением случаев стойкой полной АВ-блокады [35, 79, 90]. Настоящая работа не показала преимуществ стимуляции в режиме УЖС перед методикой оптимизации АВ-интервала в снижении доли ПЖ стимуляции у пациентов с ненарушенным АВ-проведением ( $p = 0,18$ ). Тем не менее, у части пациентов с транзиторным нарушением АВ-проведения использование алгоритма УЖС может быть более предпочтительным. Так, у 3 (7,9%) пациентов из группы МПЖС применение методики оптимизации АВ-интервала не привело к значимому снижению ПЖ стимуляции по причине автоматической деактивации алгоритма оптимизации АВ-интервала в ответ на прогрессирование АВ-блокады, несмотря на восстановление АВ-проведения в дальнейшем у всех пациентов.

В ходе исследования проводился непрерывный мониторинг предсердного ритма с помощью двухкамерных ЭКС, оснащенных алгоритмами детекции НЖТ, а также функцией записи и хранения информации о нарушениях ритма сердца. Интересной находкой проведенной работы является отсутствие рецидивов ФП, в т.ч. асимптомных эпизодов аритмии, в течение 12 месяцев наблюдения у 23 (31,5%) пациентов, несмотря на анамнез пароксизмальной формы ФП. По данному показателю различий между группами больных выявлено не было ( $p = 0,59$ ). Сопоставимые данные были получены и в других клинических исследованиях, в которых от 20% до 40% пациентов с пароксизмальной формой ФП не имели рецидивов аритмии в течение 2-6 мес наблюдения после

имплантации ЭКС [48, 70, 88, 98]. Данное наблюдение может отражать как важную роль брадикардии в запуске ФП [53], так и высокую изменчивость частоты рецидивов аритмии у каждого отдельного больного [119]. Кроме этого, было показано, что у части таких пациентов отсутствие рецидивов ФП в период  $\geq 3$  мес не предотвращает развитие персистирующей формы ФП в отдаленные сроки [57].

В результате проведенной работы не было показано преимуществ алгоритмов МПЖС в профилактике развития персистирующей формы ФП, а также в снижении бремени НЖТ по сравнению со стандартной двухкамерной электростимуляцией. В ходе исследования развитие персистирующей формы ФП было зарегистрировано у 5 пациентов — у 3 (8,6%) из группы DDDR и у 2 (5,3%) из группы МПЖС ( $p=0,47$ ). Медиана бремени НЖТ после активации алгоритмов МПЖС составила 6,0 (0; 42) мин/сут в группе DDDR и 6,0 (0; 42) мин/сут в группе МПЖС ( $p=0,67$ ).

Полученные нами данные не совсем соответствуют результатам похожего рандомизированного клинического исследования SAVE PACE (Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction). В исследование было включено 1065 пациентов с СССУ и интактным АВ-проведением. Анализ результатов показал снижение риска развития персистирующей формы ФП при использовании двухкамерной ЭКС с активированными алгоритмами МПЖС по сравнению с DDDR режимом с короткими АВ-задержками (120-180 мс) [99]. Данное несоответствие результатов может быть объяснено различиями в популяциях больных. В настоящей работе критерием включения являлось наличие документированной ФП в анамнезе, тогда как в исследовании SAVE PACE доля таких пациентов не превышала 40%. [99].

Эффективность методики МПЖС в целях профилактики ФП была также подтверждена в недавно опубликованном объединенном анализе 10 рандомизированных клинических работ, посвященных поиску оптимального режима электростимуляции у пациентов с СССУ ( $n=6639$ ) [36].

В 2013 году в официальных рекомендациях Европейского общества кардиологов по электрокардиостимуляции и ресинхронизирующей терапии было рекомендовано применение двухкамерной ЭКС с сохранением спонтанного АВ-проведения для снижения риска ФП и инсульта у пациентов с патологией синусового узла [32].

Тем не менее, полученные нами данные в целом сопоставимы с результатами таких крупных рандомизированных исследований как DANPACE (The Danish multicenter randomised trial on single lead atrial vs. dual chamber pacing in sick sinus syndrome) [86] и MINERVA (MINimize Right Ventricular pacing to prevent Atrial fibrillation and heart failure) [29].

Для понимания влияния режима электростимуляции на развитие ФП интересны результаты исследования DANPACE (The Danish multicenter randomized trial on single lead atrial pacing versus dual chamber pacing in sick sinus syndrome), сравнивающего эффекты AAIR и DDDR электростимуляции у 1415 пациентов с CCCY. В течение 5-летнего периода наблюдения между группами отсутствовали достоверные различия в развитии постоянной формы ФП, однако в группе AAIR стимуляции выявлена большая частота пароксизмальной формы ФП по сравнению с DDDR режимом [86]. При подробном анализе был получен проаритмический эффект AAIR режима в подгруппе пациентов с удлинённым более 180 мс исходным PQ интервалом и увеличением диаметра левого предсердия [85]. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с CCCY профилактика развития ФП зависит от физиологического баланса между сохранением предсердно-желудочковой синхронизации и максимальным сохранением собственной активации желудочков. [99, 86, 92]. Алгоритмы МПЖС двухкамерных ЭКС были разработаны для снижения доли «немотивированной» ПЖ электростимуляции и в тоже время проведения страховочной ПЖ стимуляции в случае нарушения АВ-проведения. Помимо этого, авторами было показано, что частота выявления ФП была статистически ниже в группе DDDR по сравнению с группой AAIR только в подгруппе пациентов без анамнеза ФП, а в подгруппе пациентов с анамнезом ФП различий выявлено не было. Нужно подчеркнуть, что

этот вывод был сделан на основании анализа подгрупп пациентов и потому должен быть интерпретирован с осторожностью [85,86].

В исследование MINERVA (MINimizE Right Ventricular pacing to prevent Atrial fibrillation and heart failure) были включены 1166 пациентов с брадикардией и пароксизмальной или персистирующей НЖТ, 82% больных имели диагноз СССУ. Оценивалась эффективность алгоритмов МПЖС (алгоритм УЖС) с предсердной превентивной и антитахикардитической стимуляцией. В продолжение 2-летнего периода наблюдения снижение бремени ФП и развития постоянной формы ФП наблюдалось лишь в группе больных, которым активировали сразу 3 группы алгоритмов [29]. Исследования, оценивавшие эффективность только алгоритмов предсердной превентивной и антитахикардитической стимуляции, не показали достоверных изменений продолжительности и частоты эпизодов НЖТ при активации этих алгоритмов [46, 50, 58, 69, 70, 88, 98]. В связи с чем, полученные результаты исследования MINERVA, можно объяснить, хотя бы частично, положительным влиянием алгоритма МПЖС, предотвратившего развитие желудочковой диссинхронии у исследуемых пациентов. Применение только алгоритма по МПЖС не привело к снижению бремени ФП и развитию постоянной формы ФП по сравнению со стандартной DDDR электростимуляцией, что полностью соответствует полученными нами данными [29].

Таким образом, можно сделать заключение, 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, имеющим высокий риск рецидивирования данной аритмии. У данной категории пациентов встает вопрос о необходимости использования алгоритмов МПЖС в сочетании с предсердной превентивной и антитахикардитической стимуляцией в целях профилактики ФП. Тогда как у пациентов без анамнеза данного нарушения ритма применение двухкамерных ЭКС с алгоритмами МПЖС предпочтительнее, чем стандартная двухкамерная стимуляция в целях профилактики ФП.

Данная работа не продемонстрировала влияния алгоритмов МПЖС на комбинированную конечную точку, включавшую госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам, смерть от всех причин или развитие персистирующей формы ФП, по сравнению со стандартным режимом DDDR. Комбинированная конечная точка была зарегистрирована у 10 (27,8%) пациентов из группы DDDR и у 7 (18,4%) пациентов из группы МПЖС ( $p=0,25$ ). Кроме этого, не выявлено неблагоприятного влияния режима DDDR на глобальную сократимость ЛЖ ( $p=0,17$ ) и размер полости ЛП по сравнению с группой МПЖС ( $p>0,05$ ).

Тем не менее, нужно отметить, что кривые выживаемости Каплан-Мейера по достижению комбинированной конечной точки имели тенденцию к расхождению в пользу группы МПЖС, но данные различия не достигли статистической значимости ( $p=0,25$ ).

Полученные результаты, вероятно, можно объяснить тем, что пациенты, включенные в настоящее исследование, длительное время толерантны к неблагоприятному воздействию «избыточной» ПЖ электростимуляции. Такие характеристики, как высокий функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, низкая ФВ ЛЖ, перенесенный ИМ, стойкая АВ-блокада, наличие БЛНПГ могут ускорять развитие неблагоприятных последствий желудочковой диссинхронии, индуцированной ПЖ апикальной электростимуляцией [73, 100].

В настоящей работе большинство исследуемых пациентов на момент начала исследования не имели систолической дисфункции ЛЖ и анамнеза сердечной недостаточности, средняя ФВ ЛЖ составила  $61,4 \pm 7,47\%$ , также пациенты не имели стойких нарушений внутрижелудочковой и АВ-проводимости, а частота ИМ не превышала 19%.

Полученные данные соответствуют результатам ранее проведенных зарубежных исследований. В исследованиях DANPACE и SAVE PACE не отмечено преимуществ какого-либо режима электростимуляции или применения алгоритмов МПЖС в снижении общей смертности, а также частоты госпитализаций по причине декомпенсации СН [86, 99]. В исследовании MINERVA снижение смертности, развитие постоянной формы ФП,

госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось лишь в группе пациентов, у которых активировали сразу 3 группы алгоритмов, тогда как в группе только МПЖС не было выявлено различий по сравнению со стандартным DDDR режимом электростимуляции [29]. Во всех вышеупомянутых исследованиях большинство больных также имели сохраненную систолическую функцию ЛЖ, не имели стойких нарушений АВ-проводимости, а доля пациентов с перенесенным ИМ была сопоставима с нашим исследованием и не превышала 16%.

Данные выводы подтверждаются в исследовании PreFerMVP (Prefer for Elective Replacement MVP), в котором изучалась целесообразность применения алгоритма МПЖС (УЖС компании Medtronic, Inc.) в группе пациентов, имеющих более 40% ПЖ стимуляции длительное время (7,7 лет  $\pm$  3,3 лет с момента первой имплантации устройства) (n=605). На момент рандомизации ФВ ЛЖ составила  $53 \pm 13\%$ . После плановой замены двухкамерных ЭКС и ИКД в течение 2-летнего периода наблюдения не было показано преимуществ алгоритма МПЖС в достижении комбинированной конечной точки, включающей смертность и госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам, по сравнению со стандартной двухкамерной стимуляцией ( $p=0,48$ ) [30].

Таким образом, можно сделать вывод, что режим электростимуляции не оказывает значительного влияния на выживаемость и частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам у пациентов с СССУ с исходно сохраненной функцией ЛЖ.

Суммируя результаты исследования применения двухкамерной ЭКС с активированными алгоритмами минимизации ПЖ электростимуляции у пациентов с синдромом слабости синусового узла и пароксизмальной формой ФП, можно заключить, что преимуществ данной методики перед стандартной двухкамерной ЭКС в целях снижения частоты рецидивов ФП, госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и смертности выявлено не было. Кроме того, не было показано неблагоприятного влияния «избыточной» правожелудочковой электростимуляции на глобальную сократимость левого желудочка и размер

полости левого предсердия. Таким образом, можно предположить, что пациенты с синдромом слабости синусного узла с сохраненной функцией левого желудочка толерантны к неблагоприятному действию электростимуляции из верхушки правого желудочка в течение 1 года наблюдения. А эффективность алгоритмов МПЖС в целях профилактики ФП, вероятно, зависит от наличия данного нарушения ритма до имплантации устройства. У пациентов с ФП требуется индивидуальный подход в профилактике данного нарушения ритма, в том числе с использованием современных возможностей ЭКС. У части таких пациентов, по всей вероятности, может понадобиться не только активация алгоритма МПЖС, но и дополнительное использование предсердной превентивной и антитахикардической стимуляции.



## 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/м<sup>2</sup> против  $36 \pm 9,4$  мл/м<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,97$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение имплантируемых двухкамерных электрокардиостимуляторов, оснащенных алгоритмами минимизации правожелудочковой стимуляции, может быть рекомендовано как высоко эффективный 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ААП	антиаритмические препараты
АВ	атриовентрикулярный
АВБ	атриовентрикулярная блокада
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АТС	антитахикардитическая стимуляция
БАБ	$\beta$ -адреноблокаторы
БЛНПГ	блокада левой ножки пучка Гиса
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВЭГМ	внутрисердечные электрограммы
ДАВ	детектированный атриовентрикулярный-интервал
ДИ	доверительный интервал
ИКД	имплантируемый кардиоверетер-дефибриллятор
иКСОЛП	индекс конечного систолического объема левого предсердия
КДО	конечно-диастолический объем левого желудочка
КДР	конечно-диастолический размер левого желудочка
КСО	конечно-систолический объем левого желудочка
КСР	конечно-систолический размер левого желудочка
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МПЖС	минимизация правожелудочковой стимуляции
НЖТ	наджелудочковые тахикардии
НПОАК	новые пероральные антикоагулянты
ОР	отношение рисков
ПЖ	правожелудочковая / правый желудочек
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
САВ	стимулированный атриовентрикулярный-интервал

СН	сердечная недостаточность
СРТ	сердечная ресинхронизирующая терапия
СССУ	синдром слабости синусового узла
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТП	трепетание предсердий
УЖС	алгоритм «управляемая желудочковая стимуляция»
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ЭКГ	электрокардиография, электрокардиограмма
ЭКС	электрокардиостимулятор
AAIR	однокамерная предсердная электростимуляция
DDDR	двухкамерная электростимуляция
VVIR	однокамерная желудочковая электростимуляция
M (SD)	среднее (стандартное отклонение)
Me	медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Барольд С.С. Кардиостимуляторы. Шаг за шагом: иллюстрированное издание / С.Серж Барольд и др. Пер с англ. – М.: Абис, 2011. – 336 с.
2. Болезни сердца и сосудов: руководство Европейского общества кардиологов / под.ред. А.Джона Кэмма, Томаса Ф.Люшера, Патрика В.Серруиса; пер.с англ. под ред. Е.В.Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с.: ил.
3. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие / А.Н. Герасимов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 480 с.: ил.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. Пер.с англ. – М.: «Практика», 1999. – 459 с.
5. Гришкин Ю.Н. Дифференциальная диагностика аритмий. Атлас электрокардиограмм и внутрисердечных электрограмм с подробными комментариями / Ю.Н Гришкин. – СПб.: ООО «Издательство «Фолиант», 2000. – 480 с.: ил.
6. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / под ред. В.А Сулимова, С.П Голицына, Е.П. Панченко и др. // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4(102). – Приложение 3. – 144 с.
7. Идов Э.М., Молодых С.В., Беляев О.В. Минимизация немотивированной правожелудочковой электростимуляции сердца посредством переключения режима и оптимизации атриовентрикулярного интервала двухкамерных кардиостимуляторов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – №5. – С.85–92.
8. Кардиология: зарубежные практические руководства по медицине / под ред. Б.Гриффина, Э.Тополя. Пер с англ. – М.: «Практика», 2011. – 1248 с.

9. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств [Электронный ресурс] / под ред. А.Ш. Ревешвили, Е.В Шляхто, С.В. Попова и др. – Новая редакция, 2017. – 702 с. – Режим доступа:  
[https://vnoa.ru/upload/Recomendation\\_2017\\_30\\_10\\_2017\\_HR.pdf](https://vnoa.ru/upload/Recomendation_2017_30_10_2017_HR.pdf)
10. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / под ред. Л.А. Бокерия, Р.Г. Оганова, А.Ш. Ревешвили и др. – М.: Аскон-лайн, 2011. – 518 с.
11. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / под ред. Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревешвили, С.П. Голицына и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 596 с.
12. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение / М.С. Кушаковский. – СПб.: ИКТ «Фолиант», 1999. – 640 с.: ил.
13. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенко, И.В.Жиров, С.Н. Наконечников, С.Н.Терещенко. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
14. Основы доказательной медицины: учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / под общ. ред. Р.Г.Оганова. – М.: Силиция-Полиграф, 2010. – 136 с.
15. Первова Е.В. Современная кардиостимуляция на холтеровском мониторе ЭКГ: практическое руководство / Е.В.Первова. – М.: Медика, 2011. – 368 с.: ил.
16. Райдинг Э. Эхокардиография: практическое руководство / Э. Райдинг. Пер. с англ. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 280 с.: ил.+1CD.

17. Руководство по нарушениям ритма сердца / под ред. Е.И.Чазова, С.П. Голицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 416 с.
18. Руководство по программированию электрокардиостимулятора Adapta/Versa/Sensia. Руководство по использованию электрокардиостимуляторами Adapta/Versa/Sensia программаторов 9790/С и 2090. – Medtronic, Inc, 2010. – 392 с. (в перев.).
19. Albertsen A.E., Nielsen J.C., Poulsen S.H., et al. DDD(R)-pacing, but not AAI(R)-pacing induces left ventricular desynchronization in patients with sick sinus syndrome: tissue-Doppler and 3D echocardiographic evaluation in a randomized controlled comparison // *Europace*. – 2008. – Vol.10(2). – P.127–133.
20. Andersen H.R., Nielsen J.C., Thomsen P.E., et al. Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome // *Circulation*. – 1998. – Vol.98. – P.1315–1321.
21. Andersen H.R., Nielsen J.C., Thomsen P.E., et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome // *Lancet*. – 1997. – Vol.350. – P.1210–1216.
22. Andersen H.R., Thuesen L., Bagger J.P., et al. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome // *Lancet*. – 1994. – Vol.344. – P.1523–1528.
23. Bai M., Li Q., Jiang G., et al. Comparison of effectiveness of right ventricular mid-septal pacing vs. apical pacing: a randomized-controlled trials // *Eur Heart J Suppl*. – 2016. – Vol.18(Suppl F). – P.F12–F18.
24. Barold S.S., Herweg B. Will biventricular pacing replace right ventricular pacing for antibradycardia therapy? // *Expert Rev Med Devices*. – 2013. – Vol.10. – P.591–596.
25. Baumgartner H., Hunh J., Bermejo J., et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice // *Eur J Echocardiogr*. – 2009. – Vol.10. – P.1–25.



26. Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Belanger A.J., et al. Left Atrial Size and the Risk of Stroke and Death - the Framingham Heart Study // *Circulation*. – 1995. – Vol.92. – P.835–841.
27. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // *Circulation*. – 1998. – Vol.98. – P.946–952.
28. Boriani G., Glotzer T.V., Santini M., et al. Device detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of more than 10,000 patients from the SOS AF project (Stroke Prevention Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices) // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol.35. – P.508–516.
29. Boriani G., Tukkie R., Manolis A.S., et al. Atrial antitachycardia pacing and managed ventricular pacing in bradycardia patients with paroxysmal or persistent atrial tachyarrhythmias: the MINERVA randomized multicentre international trial // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol.35. – P.2352–2362.
30. Botto G.L., Ricci R.P., Bénézet J.M., et al. PreFER MVP Investigators. Managed ventricular pacing compared with conventional dual-chamber pacing for elective replacement in chronically paced patients: results of the Prefer for Elective Replacement Managed Ventricular Pacing randomized study // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol.11(6). – P.992–1000.
31. Bouzas-Mosquera A., Brouillon F.J., Alvarez-Garcia N., et al. Left atrial size and risk for all-cause mortality and ischemic stroke // *Can Med Assoc J*. – 2011. – Vol.183. – P.657–664.
32. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol.34. – P.2281–2329.
33. Chen K., Mao Y., Liu S.H., et al. Is right ventricular mid-septal pacing superior to apical pacing in patients with high degree atrio-ventricular block and

- moderately depressed left ventricular function? // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2014. – Vol.15. – P.507–514.
34. Chen S., Yin Y., Lan X. et al. Paced QRS duration as a predictor for clinical heart failure events during right ventricular apical pacing in patients with idiopathic complete atrioventricular block: results from an observational cohort study (PREDICT-HF) // *Eur J Heart Fail.* – 2013. – Vol.15. – P.352–359.
35. Chen S., Chen K., Tao Q., et al. Reduction of unnecessary right ventricular pacing by managed ventricular pacing and SearchAV+ algorithms in pacemaker patients: 12-month follow-up results of a randomized study // *Europace.* – 2014. – Vol.16. – P.1595–1602.
36. Chen S., Wang Z., Kiuchi M.G., et al. Cardiac pacing strategies and post-implantation risk of atrial fibrillation and heart failure events in sinus node dysfunction patients: a collaborative analysis of over 6000 patients // *Clin Res Cardiol.* – 2016. – Vol.105(8). – P.687–698.
37. Chugh S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // *Circulation.* – 2014. – Vol.129. – P.837– 847.
38. Connolly S.J., Kerr C.R., Gent M., et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol.342. – P.1385–1391.
39. Davy J.M., Hoffmann E., Frey A., et al. Near elimination of ventricular pacing in SafeR mode compared to DDD modes: a randomized study of 422 patients // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2012. – Vol.35(4). – P.392–402.
40. de Cock C.C., Giudici M.C., Twisk J.W. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: A quantitative review // *Europace.* – 2003. – Vol.5. – P.275–278.
41. Domenichini G., Sunthorn H., Fleury E., et al. Pacing of the interventricular septum versus the right ventricular apex: A prospective, randomized study // *Eur J Intern Med.* – 2012. – Vol.23. – P.621–627.

42. Edwards S.J., Karner C., Trevor N., et al. Dual-chamber pacemakers for treating symptomatic bradycardia due to sick sinus syndrome without atrioventricular block: a systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess.* – 2015. – Vol.19(65). – P.1-210.
43. Fang F., Zhang Q., Chan Joseph Y.S., et al. Deleterious effect of right ventricular apical pacing on left ventricular diastolic function and the impact of pre-existing diastolic disease // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol.32. – P.1891–1899.
44. Funck R.C., Boriani G., Manolis A.S., et al. The MINERVA study design and rationale: a controlled randomized trial to assess the clinical benefit of minimizing ventricular pacing in pacemaker patients with atrial tachyarrhythmias // *Am Heart J.* – 2008. – Vol.156. – P.445–451.
45. Ganesan A.N., Chew D.P., Hartshorne T., et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol.37. – P.1591–1602.
46. Gillis A.M., Morck M., Exner D.V., et al. Impact of atrial antitachycardia pacing and atrial pace prevention therapies on atrial fibrillation burden over long-term follow-up // *Europace.* – 2009. – Vol.11. – P.1041–1047.
47. Gillis A.M., Purerfellner H., Israel C.W., et al. Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2006. – Vol.29. – P.697–705.
48. Gold M.R., Adler S., Fauchier L., et al. Impact of atrial prevention pacing on atrial fibrillation burden: primary results of the Study of Atrial Fibrillation Reduction (SAFARI) trial // *Heart Rhythm.* – 2009. – Vol.6. – P.295–301.
49. Grines C.L., Bashore T.M., Boudoulas H., et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony // *Circulation.* – 1989. – Vol.79. – P.845–853.
50. Healey J.S., Connolly S.J., Gold M.R. et al. ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol.366. – P.120–129.

51. Healey J.S., Toff W.D., Lamas G.A., et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P.11–17.
52. Hemayat S., Shafiee A., Oraii S., et al. Development of mitral and tricuspid regurgitation in right ventricular apex versus right ventricular outflow tract pacing // *J Interv Card Electrophysiol*. – 2014. – Vol.40. – P.81–86.
53. Hoffmann E., Sulke N., Edvardsson N., et al. Atrial Fibrillation Therapy Trial Investigators. New insights into the initiation of atrial fibrillation: a detailed intraindividual and interindividual analysis of the spontaneous onset of atrial fibrillation using new diagnostic pacemaker features // *Circulation*. – 2006. – Vol.113. – P.1933–1941.
54. Hoijer C.J., Hoglund P., Schuller H., et al. Single chamber atrial pacing: a realistic option in sinus node disease: a long-term follow-up study of 213 patients // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2007. – Vol.30. – P.740–747.
55. Hussan M.A., Furuya-Kanamori L., Kaye G., et al. The effect of right ventricular apical and nonapical pacing on the short- and long-term changes in left ventricular ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // *Pace*. – 2015. – Vol.38. – P.1121–1136.
56. Israel C.W. Analysis of mode switching algorithms in dual chamber pacemakers // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2002. – Vol.25. – P.380–393.
57. Israel C.W., Gronefeld G., Ehrlich J.R., et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device. Implication for optimal patient care // *J Am Coll Cardiol*. –2004. –Vol.43. – P.47–52.
58. Israel C.W., Hügl B., Unterberg C., et al.; AT500 Verification Study Investigators. Pace-termination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2001. – Vol.12. – P.1121–1128.
59. Kaye G.C., Linker N.J., Marwick T.H., et al. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular

- block: Results of the protect-pace study // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol.36. – P.856–862.
60. 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. – Vol.37. – P.2893–2962.
61. Kizer J.R., Bella J.N., Palmieri V., et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: The Strong Heart Study (SHS) // *Am Heart J.* – 2006. – Vol.151. – P.412–418.
62. Kristiansen H.M., Vollan G., Hovstad T., et al. A randomized study of haemodynamic effects and left ventricular dyssynchrony in right ventricular apical vs. high posterior septal pacing in cardiac resynchronization therapy // *Eur J Heart Fail.* – 2012. – Vol.14. – P.506–516.
63. Lamas G.A., Orav E.J., Stambler B.S., et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol.338. – P.1097–1104.
64. Lamas G.A., Lee K.L., Sweeney M.O., et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol.346. – P.1854–1862.
65. Lancelotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A., et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valve regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2013. – Vol.14. – P.611–644.
66. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2015. – Vol.28. – P.1–39.
67. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of

- Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2005. – Vol.18. – P.1440–1463.
68. Lange J.M., Manzillo H., Parras J., et al. Right ventricular septal stimulation would produce similar biventricular dyssynchrony as does apical stimulation in patients with normal ejection fraction // *Arch Cardiol Mex.* – 2014. – Vol.84. – P.183–190.
69. Lau C.P., Tachapong N., Wang C.C., et al. Prospective randomized study to assess the efficacy of site and rate of atrial pacing on long-term progression of atrial fibrillation in sick sinus syndrome: Septal Pacing for Atrial Fibrillation Suppression Evaluation (SAFE) study // *Circulation.* – 2013. – Vol.128. – P.687–693.
70. Lee M.A., Weachter R., Pollak S., et al. ATTEST Investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol.41. – P.1926–1932.
71. Mahajan R., Perera T., Elliott A.D., et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol.39. – P.1407–1415.
72. Mazza A., Bendini M.G., De Cristofaro R., et al. Prevalence and clinical significance of left bundle branch block according to classical or strict definition criteria in permanent pacemaker patient // *Clin Cardiol.* – 2017. – Vol.40. – P.377–382.
73. Mazza A., Bendini M.G., Leggio M., et al. Incidence and predictors of heart failure hospitalization and death in permanent pacemaker patients: a single-centre experience over medium-term follow-up // *Europace.* – 2013. – Vol.15. – P.1267–1272.
74. Medtronic Academy. Руководство по электростимуляции сердца. Device features. Search AV+ feature [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.medtronicacademy.com/features/search-av-feature>

75. Medtronic Academy. Руководство по электростимуляции сердца. Device features. Managed Ventricular Pacing (MVP) feature [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.medtronicacademy.com/features/managed-ventricular-pacing-mvp-feature?elqTrackId=ac84d14d826747e887768ade14d96eed&elq=a9fb546caeb342dd9a79d02f5e072ea9&elqaid=433&elqat=1&elqCampaignId=127>
76. Milasinovic G., Sperzel J., Smith T.W., et al. Reduction of RV Pacing by Continuous Optimization of the AV interval // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2006. – Vol.29. – P.406–412.
77. Milasinovic G., Tscheliessnigg K., Boehmer A., et al. Percent ventricular pacing with managed ventricular pacing mode in standard pacemaker population // *Europace.* – 2008. – Vol.10. – P.151–155.
78. Molina L., Sutton R., Gandoy W., et al. Medium-term effects of septal and apical pacing in pacemaker-dependent patients: A double-blind prospective randomized study // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2014. – Vol.37. – P.207–214.
79. Murakami Y., Tsuboi N., Inden Y., et al. Difference in percentage of ventricular pacing between two algorithms for minimizing ventricular pacing: results of the IDEAL RVP (Identify the Best Algorithm for Reducing Unnecessary Right Ventricular Pacing) study // *Europace.* – 2010. – Vol.12. – P.96–102.
80. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2009. – Vol.22(2). – P.107–133.
81. Nahlawi M., Waligora M., Spies S.M., et al. Left ventricular function during and after right ventricular pacing // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol.44. –P.1883–1888.
82. Nielsen J.C., Andersen H.R., Thomsen P.E., et al. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing // *Circulation.* – 1998. – Vol.97. – P.987–995.

83. Nielsen J.C., Bottcher M., Nielsen T.T., et al. Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long-term single chamber or dual chamber pacing—effect of pacing mode and rate // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Vol.35. – P.1453–1461.
84. Nielsen J.C., Kristensen L., Andersen H.R., et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol.42. – P.614–623.
85. Nielsen J.C., Thomsen P.E., Højberg S., et al. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing // *Europace.* – 2012. – Vol.14. – P.682–689.
86. Nielsen J.C., Thomsen P.E., Højberg S., et al; DANPACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol.32. – P.686–696.
87. Orlov M.V., Ghali J.K., Araghi-Niknam M., et al. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the Atrial High Rate Trial // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2007. – Vol.30. – P.404–411.
88. Padeletti L., Purerfellner H., Adler S.W., et al. Worldwide ASPECT Investigators. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2003. – Vol.14. – P.1189–1195.
89. Passman R.S., Weinberg K.M., Freher M., et al. Accuracy of mode switch algorithms for detection of atrial tachyarrhythmias // *J Cardiovas Electrophysiol.* – 2004. – Vol.15. – P.773–777.
90. Purerfellner H., Brandt J., Israel C., et al. Comparison of two strategies to reduce ventricular pacing in pacemaker patients // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2008. – Vol.31. – P.167–176.



91. Purerfellner H., Gillis A.M., Holbrook R., et al. Accuracy of atrial tachyarrhythmia detection in implantable devices with arrhythmia therapies // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2004. – Vol.27. – P.983–992.
92. Riahi S., Nielsen J.C., Hjortshøj S., et al. DANPACE Investigators (2012). Heart failure in patients with sick sinus syndrome treated with single lead atrial or dual-chamber pacing: no association with pacing mode or right ventricular pacing site // *Europace.* – 2012. – Vol.14(10). – P.1475–1482.
93. Saito M., Kaye G., Negishi K., et al. Dyssynchrony, contraction efficiency and regional function with apical and non-apical RV pacing // *Heart.* – 2015. – Vol.101. – P.600–608.
94. Sharma A.D., Rizo-Patron C., Hallstrom A.P., et al. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial // *Heart Rhythm.* – 2005. – Vol.2(8). – P.830–834.
95. Shimony A., Eisenberg M.J., Filion K.B., et al. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // *Europace.* – 2012. – Vol.14. – P.81–91.
96. Steinberg J.S., Fischer A., Wang P., et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the Multicenter Automatic Defibrillator Trial II // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2005. – Vol.16. – P.359–365.
97. Stockburger M., Boveda S., Moreno J., et al. Long-term clinical effects of ventricular pacing reduction with a changeover mode to minimize ventricular pacing in a general pacemaker population // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol.36(3). – P.151–157.
98. Sulke N., Silberbauer J., Boodhoo L., et al. The use of atrial overdrive and ventricular rate stabilization pacing algorithms for the prevention and treatment of paroxysmal atrial fibrillation: the Pacemaker Atrial Fibrillation Suppression (PAFS) study // *Europace.* – 2007. – Vol.9. – P.790–797.
99. Sweeney M.O., Bank A.J., Nsah E., et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol.357. – P.1000–1008.

100. Sweeney M.O., Hellkamp A.S. Heart failure during cardiac pacing // *Circulation*. – 2006. – Vol.113. – P.2082–2088.
101. Sweeney M.O., Hellkamp A.S., Ellenbogen K.A., et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction // *Circulation*. – 2003. – Vol.107. – P.2932–2937.
102. Sweeney M.O., Prinzen F.W. A new paradigm for physiologic ventricular pacing // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol.47. – P.282–288.
103. Sweeney M.O., Ellenbogen K.A., Casavant D., et al. Multicenter, prospective, randomized safety and efficacy study of a new atrial-based managed ventricular pacing mode (MVP) in dual chamber ICDs // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2005. – Vol.16. – P.811–817.
104. Thambo J.B., Bordachar P., Garrigue S., et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing // *Circulation*. – 2004. – Vol.110(25). – P.3766–3772.
105. Tops L.F., Schalij M.J., Jeroen J.B. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol.54. – P.764–776.
106. Tse Hung-Fat, Lau Chu-Pak. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function // *J Am Coll Cardiol*. – 1997. – Vol.29. – P.744–749.
107. Tse Hung-Fat, Yu C., Wong Kwong-Kuen, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – Vol.40. – P.1451–1458.
108. Udo E.O., van Hemel N.M., Zuithoff N.P., et al. Risk of heart failure- and cardiac death gradually increases with more right ventricular pacing // *Int J Cardiol*. – 2015. – Vol.185. – P.95–100.
109. Vassalo J.A., Cassidy D.M., Miller J.M., et al. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying heart disease // *J Am Coll Cardiol*. – 1986. – Vol.7. – P.1228–1233.

110. Veasey R.A., Arya A., Silberbauer J., et al. The relationship between right ventricular pacing and atrial fibrillation burden and disease progression in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the long-MinVPACE study // *Europace*. – 2011. – Vol.13. – P.815–820.
111. Vitatron G-series/E-series: справочное руководство. – Vitatron Holding B.V., 2011. – 286 с. (в перев.).
112. Weizong W., Zhongsu W., Yujiao Z., et al. Effects of right ventricular nonapical pacing on cardiac function: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2013. – Vol.36. – P.1032–1051.
113. Wilkoff B.L., Cook J.R., Epstein A.E., et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial // *JAMA*. – 2002. – Vol.288. – P.3115–3123.
114. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke*. – 1991. – Vol.22. – P. 983–988.
115. Zephyr™ DR модели 5826, DR модели 5820, XL SR модели 5626, SR модели 5620. Электрокардиостимуляторы с алгоритмами VIP™ Ventricular Intrinsic Preference и ACap™ Confirm: руководство пользователя. – St. Jude Medical, LLC, 2017. – 130 с. (в перев.).
116. Zhang H., Hou X., Wang Y., et al. The acute and chronic effects of different right ventricular site pacing on left ventricular mechanical synchrony as assessed by phase analysis of spect myocardial perfusion imaging // *J Nucl Cardiol*. – 2014. – Vol.21. – P.958–966.
117. Zhang H., Qian J., Hou F.Q., et al. Comparison of right ventricular apex and right ventricular outflow tract septum pacing in the elderly with normal left ventricular ejection fraction: Long-term follow-up // *Kardiol Pol*. – 2012. – Vol.70. – P.1130–1139.
118. Zhuang L., Mao Y., Wu L., et al. Effects of right ventricular septum or His-bundle pacing versus right ventricular apical pacing on cardiac function: A

systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Int Med Res.* – 2018. – Vol.46(9). – P.3848–3860.

119. Ziegler P.D., Koehler J.L., Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias // *Heart Rhythm.* – 2006. – Vol.3. – P.1445–1452.