

Т.Левальтер, А.Янг, Д.Пфейффер, Я.Рюйтер, Г.Шницлер, Т.Маркетт, М.Асклунд,
О.Прцибилль, А.Велц, Б.Исмаилзаде, М.Линхарт, Б.Людериц

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДБОР АЛГОРИТМОВ СТИМУЛЯЦИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ДАнные РЕЕСТРА VIP

Отделение кардиологии, университет Бонна, Бонн, Германия; Университетская клиника, Лейпциг, Германия; Медицинский центр, Алкмаар, Нидерланды; Больница Св. Винсента, Майнц, Германия; Кардиологический центр Косвига, Косвиг, Германия; Больница Колдинга, Дания; Университетская клиника, Майнц, Германия; Отделение сердечно-сосудистой хирургии, университет Бонна, Бонн, Германия

С целью оценки эффективности выбора алгоритмов протекторной стимуляции для снижения доли фибрилляции предсердий обследованы 126 пациентов с электрокардиостимуляторами Selection 900(E) AF2.0, Selection 9000 и Prevent AF (Vitatron Medical B.V., Арнем, Нидерланды), имплантированными по стандартным показаниям.

Ключевые слова: постоянная электрокардиостимуляция, фибрилляция предсердий, предсердная экстрасистолия, учащающаяся электрокардиостимуляция, кондиционирование ритма, постнагрузочный ответ, постэкстрасистолический ответ.

To assess the effectiveness of selection of algorithms for preventive pacing for decreasing the arrhythmic burden, 126 patients with the cardiac pacemakers Selection 900(E) AF 2.0 and Prevent AF (Vitatron Medical B.V., Arnhem, the Netherlands) implanted according to the commonly accepted indications were examined.

Key words: permanent cardiac pacing, atrial fibrillation, atrial premature contractions, increment pacing, decrement pacing, rhythm conditioning, post-exercise response, post-extrasystole response

Электрокардиостимуляторы XXI столетия являются достаточно сложными приборами и представляют собой новое поколение диагностических устройств, имеющих программное обеспечение с наличием профилактических возможностей в плане лечения пароксизмальной ФП (ПФП) [13]. Их потенциальной протективной роли способствует разработка оптимизированных алгоритмов стимуляции, предотвращающих развитие ФП и являющихся неотъемлемой частью электрокардиостимулятора. Действие этих алгоритмов направлено на предотвращение возникновения эпизода ФП, прежде всего, за счет распознавания предсердных экстрасистол (ПЭ). Известно, что количество ПЭ значительно возрастает в последний час перед развитием ФП, и что ПЭ играет роль в процессе инициации ФП [14-17]. Алгоритм, адаптирующий частоту стимуляции предсердий в ответ на ПЭ, может подавить наступающий эпизод аритмии.

Murgatroyd с соавт. [18] одними из первых показали в клиническом исследовании, что неиндивидуализированные, определенные алгоритмы стимуляции могут влиять на частоту развития ФП. Авторы показали, что алгоритм частой стимуляции для подавления ФП приводит к уменьшению частоты ПЭ, ограничению предсердной активности и, в конечном итоге, к снижению частоты более устойчивых форм ФП. Данный алгоритм безопасен и хорошо переносится.

Хотя эффективность протекторных алгоритмов стимуляции изучена в клинических исследованиях, в большинстве случаев эффекты исследовались при условии функционирования всех имеющихся алгоритмов

[19-26]. В результате этого, пациенты получали один и тот же вариант электрокардиотерапии независимо от характера возникновения и этиологии ФП. Однако, поскольку алгоритмы специально разработаны для распознавания конкретных механизмов инициации ФП, их клиническая значимость должна оцениваться с учетом того, что выбор алгоритмов у каждого конкретного пациента основывается на информации, специфичной для оценки механизмов возникновения ФП.

Главной целью создания данного реестра Vorhofflimmer (Atrial Fibrillation) prevention by Individualized Programming: VIP) было исследовать, является ли индивидуальный подбор алгоритма эффективным в плане снижения доли ФП. Гипотеза, исследуемая с помощью реестра VIP, заключалась в том, что существуют две группы пациентов: первая группа пациентов, у которых для возникновения ФП необходимо несколько ПЭ, и вторая группа пациентов, у которых ФП развивается после одной ПЭ, т.е. крайне уязвимая в плане ФП. У пациентов, у которых большинство приступов ФП возникает при малом числе ПЭ или даже после одиночной ПЭ, эффективность алгоритмов, индуцируемых ПЭ, отсутствует либо крайне низка, поскольку вероятность их активации либо отсутствует, либо крайне низка.

У этих пациентов только постоянная учащающаяся стимуляция может обеспечить снижение числа этих крайне аритмогенных ПЭ. С учетом того, что по многим причинам использование алгоритмов, активирующихся непостоянно, более предпочтительно, чем постоянная учащающаяся стимуляция, наиболее интересный вопрос для пациентов с частыми ПЭ, оказывает ли у

©Т.Левальтер, А.Янг, Д.Пфейффер, Я.Рюйтер, Г.Шницлер, Т.Маркетт, М.Асклунд, О.Прцибилль, А.Велц, Б.Исмаилзаде, М.Линхарт, Б.Людериц

них протекторная стимуляция, индуцируемая ПЭ, положительный эффект.

Авторы использовали диагностическую информацию о механизмах инициации ФП для выделения пациентов с эпизодами ФП, инициированными преимущественно ПЭ (триггерная группа), и пациентов с эпизодами ФП, не связанными с частой ПЭ (группа субстрата). Пациенты этих групп включались в фазу лечения с возможностью использования различных алгоритмов протекторной стимуляции. В триггерной группе были использованы алгоритмы, целью которых было избежать или предотвратить триггер (пусковой момент) для возникновения ФП (т.е., ПЭ), в то время как в группе субстрата использовались алгоритмы постоянной учащающейся стимуляции (кондиционирование ритма - *pace conditioning*).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы пациентов

Пациенты не моложе 18 лет соответствовали критериям включения, если у них имел место, по меньшей мере, один эпизод ФП, документированный по ЭКГ, и

нормально функционирующий ЭКС Vitatron в режиме DDDR с биполярным предсердным электродом. Абляция атриовентрикулярного (АВ) соединения не являлась критерием исключения. Данный реестр включал пациентов, у которых ЭКС был имплантирован по стандартным показаниям. Пациенты исключались из исследования, если у них отмечалась нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда в течение 3 месяцев до включения в исследование, хирургическое лечение в течение 3 месяцев до включения в исследование, или планируемое хирургическое лечение. Дополнительными критериями исключения являлись наличие хронической сердечной недостаточности IV ф.к. (NYHA) и беременность. Протоколом реестра рекомендовалось продолжение ранее назначенного медикаментозного антиаритмического лечения без изменений (т.е. тем же препаратом в той же дозировке) до окончания фазы лечения.

Диагностические функции

В исследовании использовались 3 модели ЭКС: Selection 900(E) AF2.0, Selection 9000 и Prevent AF (Vitatron Medical B.V., Арнем, Нидерланды). Они имели одинаковые функции и возможности оценки ФП:

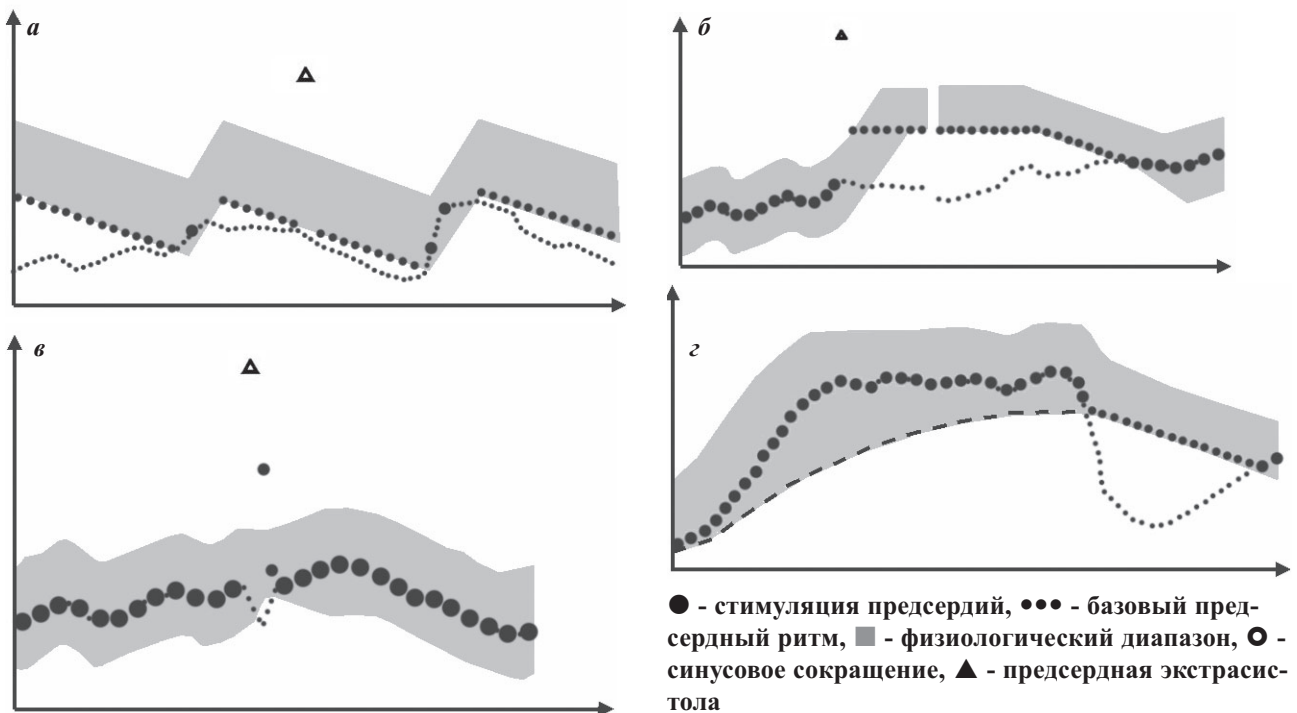


Рис. 1. Алгоритмы протекторной стимуляции, использованные в реестре VIP. (а) Кондиционирование ритма. При обнаружении синусового сокращения алгоритм увеличивает частоту стимуляции на 15 уд/мин выше исходной частоты синусового ритма; предсердия стимулируются примерно 95% всего времени. После увеличения частоты ритма следует его постепенное снижение. При использовании этого алгоритма не происходит увеличения частоты стимуляции в ответ на ПЭ. (б) Подавление ПЭ. При обнаружении ПЭ частота стимуляции предсердий увеличивается на 15 уд/мин относительно физиологической частоты. Поскольку часто встречаются групповые (множественные) экстрасистолы, это увеличение частоты поддерживается в течение 600 сокращений, после чего оно постепенно снижается. Если во время периода в 600 сокращений регистрируется еще одна экстрасистола, дополнительного увеличения частоты стимуляции не происходит. (в) Ответ после предсердной экстрасистолы. Данный алгоритм элиминирует компенсаторную паузу после ПЭ путем контроля предсердного ритма в течение 2 сокращений. Данные действия корректируют интервал и возвращают сердце к нормальному синусовому ритму. (г) Пост-нагрузочный ответ. Целью данного алгоритма является предотвращение быстрого снижения частоты сердечных сокращений, которое обычно происходит после нагрузки. Алгоритм стимуляции вмешивается в данное действие и приводит к более плавному снижению частоты.

число эпизодов предсердной аритмии, общая продолжительность предсердной аритмии (доля ФП), количество ПЭ, гистограммы предсердной аритмии (начало аритмии относительно времени суток, длительность аритмии, наличие ПЭ перед началом аритмии), детальные отчеты о начале до 16 эпизодов аритмии и дневники предсердной аритмии.

Алгоритмы протекторной стимуляции

Память ЭКС позволяла использовать 4 алгоритма протекторной стимуляции. В настоящее время, все они приняты для клинического применения [13]. Алгоритм кондиционирования ритма позволяет проводить постоянную предсердную учащающую ЭКС с частотой, превышающей на 15 уд/мин исходную, при детекции предсердного ритма и с последующим уменьшением частоты стимуляции, пока собственный предсердный ритм не будет определяться снова (рис. 1а). Подавление ПЭ применяют с целью уменьшения количества ПЭ и, тем самым, числа эпизодов ФП путем увеличения частоты сердечных сокращений при обнаружении ПЭ и поддержании этой увеличенной частоты в течение 600 сердечных циклов. Данный алгоритм может предотвращать развитие групповых ПЭ (рис. 1б). При включении алгоритма постэкстрасистолический ответ происходит элиминация компенсаторной постэкстрасистолической паузы и облегчается возврат к исходной частоте (рис. 1в). Наконец, постнагрузочный ответ позволяет замедлить снижение частоты сокращений после нагрузки, что предпочтительнее, чем резкое падение частоты сокращений (рис. 1г).

Организация исследования

Данный реестр являлся проспективным нерандомизированным многоцентровым трехэтапным исследованием, проведенным в 84 исследовательских центрах в 11 Европейских странах с февраля 2000 г. по декабрь 2003 г. (рис. 2). У всех участвовавших пациентов было получено письменное информированное согласие.

Начальный этап (фаза 1)

После имплантации ЭКС и проверки соответствия всем критериям включения в исследование, пациенты включались в фазу 1. Данная фаза была разработана для оптимизации настроек ЭКС и включала измерение порогов, тест чувствительности, а также проверку на восприятие зубцов R как предсердных событий (far-field R-wave sensing - FFRS) и миопотенциальных триггер-

ных влияний. При стимуляции в режиме DDD или DDDR было рекомендовано запрограммировать нижний предел частоты стимуляции 60 уд/мин. Предсердный слепой период (предсердный слепой период после желудочкового сокращения) был программировался продолжительностью 150 мс или более 150 мс при наличии FFRS. Все другие параметры (например, частотная адаптация и атриовентрикулярная задержка) устанавливались в соответствии с рутинной практикой. Параметры регистрации предсердной аритмии были установлены в соответствии с рекомендуемыми значениями, представленными на табл. 1; программирование других значений было разрешено протоколом реестра при условии, что причина этого была документально зафиксирована. Начальный этап длился, по меньшей мере, 6 месяцев, после чего пациенты переходили в фазу 2.

Диагностический этап (фаза 2)

В ходе этого этапа, ЭКС программировался в стандартном режиме двухкамерной стимуляции (DDD или DDDR с нижним пределом частоты стимуляции 60 уд/мин) с отключенными алгоритмами профилактики ФП. Целью диагностического этапа было зафиксировать долю ФП и собрать данные о механизмах инициации ФП с использованием диагностических функций ЭКС. Данная фаза длилась 3 месяца, после чего пациенты были разделены на 2 группы: группу субстрата (более чем в 70% случаев ФП регистрировалось менее 2 ПЭ за минуту, предшествующую возникновению аритмии) и триггерную группу (не более чем в 70% случаев ФП регистрируются менее 2 ПЭ за минуту, предшествующую возникновению аритмии). Примеры отчетов о начале аритмии, характеризующие группу субстрата и триггерную группу, представлены на рис. 3.

Этап лечения (фаза 3)

Затем производилась активация алгоритмов превентивной стимуляции, и пациенты переводились на этап лечения, который длился 3 месяца. Выбор активируемых алгоритмов для каждой группы проводился на основании диагностической информации о ФП, полученной к концу фазы 2 и согласно алгоритму рекомендаций по лечению, разработанному для реестра VIP, (см. рис. 4). В случае наличия данных (анамнез, нагрузочный тест) в пользу развития ФП после физической нагрузки, исследователи также могли активировать алгоритм постнагрузочного ответа. Исследователи могли

отклоняться от представленных рекомендаций, но причина такого отклонения должна была быть задокументирована. В конце этапа лечения проводилось сравнение эффективности стимуляции на диагностическом этапе при использовании стандартных режимов стимуляции и на этапе лечения, когда проводилось программирование алгоритмов превентивной стимуляции индивидуально для каждого пациента.

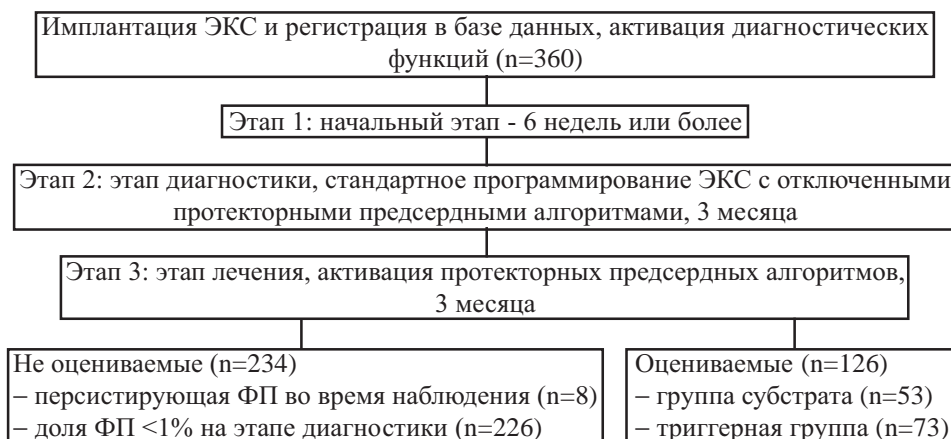


Рис. 2. Дизайн исследования и распределение пациентов.

Таблица 1.

Рекомендации по программированию

	Параметры	Рекомендации
Параметры	Режим	DDD или DDDR
	Нижний предел ритма	60 уд/мин.(номинальная)
	Предсердный слепой период	150 мс (номинальный) или длиннее в случае FFRS
Данные	Регистрация аритмии	Включена
Регистрация аритмий	Детальные отчеты о начале аритмии	3 + 9 (номинальные)
	Частота детекции аритмии	200 уд/мин (номинальная)
	Дополнительная частота детекции	Выключена (номинальная)
	Число сокращений для детекции начала ФП	6
	Число сокращений для детекции окончания ФП	30
Гистограмма	Гистограмма	Вентрикулоатриальный интервал

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой эффективности было сравнение доли ФП на этапах диагностики и лечения. Вторичными конечными точками эффективности было сравнение показателей ФП, включая число эпизодов ФП, доля ПЭ (определяемая как число ПЭ в час) и процент (удельное время) предсердной и желудочковой стимуляции на этапах диагностики и лечения. Сравнение по конечным точкам проводилось для каждой группы отдельно, сравнение между группами не проводилось.

Мы определили долю ФП (выраженную в часах в день) как продолжительность периода наблюдения, в течение которого у пациента имела место ФП. Под относительным снижением доли ФП понимали процент снижения доли ФП между двумя фазами. Начало эпизода ФП определялось как повышение частоты предсердного ритма более 200 уд/мин в течение по меньшей мере 6 желудочковых сокращений, а конец эпизода определялся как снижение частоты предсердного ритма менее 200 уд/мин в течение по меньшей мере 30 желудочковых сокращений (табл. 1).

Сбор данных и статистика

Диагностические данные записывались стимулятором, сохранялись на дискете и затем вносились в базу данных. Для проведения анализа полученных дан-

ных использовался стандартный пакет статистических программ. Чтобы быть пригодными для анализа, данные пациента должны были удовлетворять всем нижеследующим критериям: 1) электронные данные, полученные во время обоих этапов; 2) этапы диагностики и лечения продолжительностью 20 дней и более; 3) не функционирующие алгоритмы на этапе диагностики; 4) пароксизмальная ФП с тяжестью более 0,25 час/день (т.е. более 1% от всего времени наблюдения) во время диагностического этапа; 5) программирование протекторных алгоритмов стимуляции согласно рекомендациям.

Математический анализ полученных данных ограничивался оценкой изменений доли ФП, определяемой в час/день от этапа 2 к этапу 3. Поскольку различия между парными показателями доли ФП для этапов 2 и 3 выходили за рамки нормального распределения, а также по причине наличия выбросов, использовался непараметрический метод оценки: знаковый ранговый критерий Вилкоксона. Поскольку клинический интерес четко сфокусирован на снижении доли ФП, применение критерия было односторонним, а стандартный уровень значимости был принят за 0,05.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в реестр VIP было включено 360 пациентов со стандартными показаниями к имплантации ЭКС. У 126 лиц имелись данные, позволяющие провести их оценку (64 мужчины, 62 женщины, средний возраст

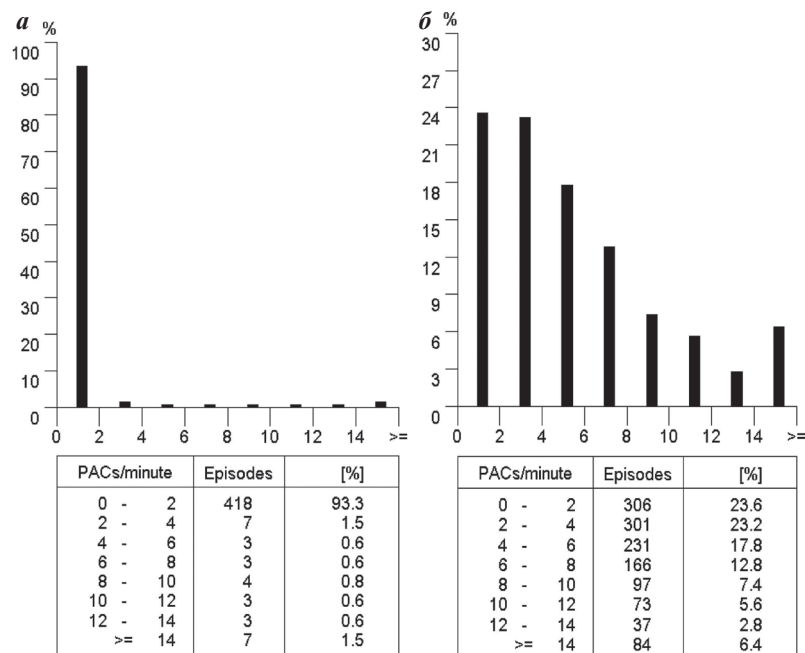


Рис. 3. Гистограммы числа ПЭ, предвещающих начало ФП: (а) менее 2 ПЭ в течение минуты, предшествующей ФП в 93,3% всех зарегистрированных эпизодов ФП на этапе диагностики, этот пациент отнесен к группе субстрата, запрограммирован алгоритм кондиционирования ритма на этапе лечения; (б) лишь в 23,6% всех эпизодов имеется менее 2 ПЭ в течение минуты перед возникновением ФП, запрограммировано использование ПЭ-триггерных алгоритмов.

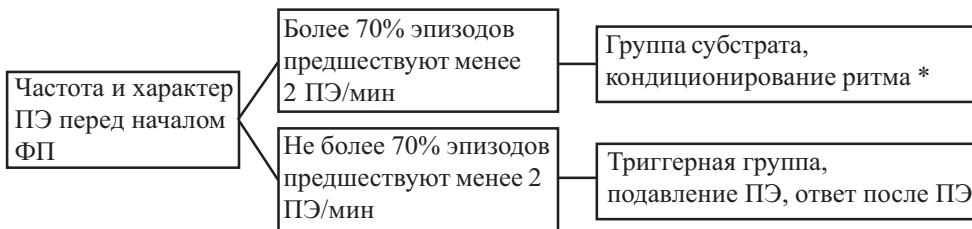


Рис. 4. Рекомендации по программированию ЭКС на этапе лечения для пациентов с зарегистрированной ФП во время этапа диагностики. Алгоритмы постнагрузочного ответа были дополнительно активированы, если пациент отмечал возникновение ФП после эмоциональной или физической нагрузки или если возникновение ФП после нагрузки было документировано на детальных отчетах о начале эпизода ФП во время этапа диагностики. *Активация алгоритма частотного ответа возможна на индивидуальной основе (свидетельства в пользу возникновения ФП после физической нагрузки).

71,1±9,9 лет; рис. 2). У всех 126 пациентов имелся, по крайней мере, один документированный эпизод ФП. Остальные 234 пациента были исключены из оценки по одной из нижеследующих причин: доля ФП на этапе диагностики менее 0,25 час/день или 1% доли ФП (n=226, из которых у 190 пациентов не было ФП), персистирующая ФП во время наблюдения (n=8). В группе субстрата средняя продолжительность диагностической фазы составила 94,9 дней, а фазы лечения, 97,0 дней. Соответствующие показатели для триггерной группы составили 94,1 и 98,0 дней, соответственно.

Среди пациентов, у которых была возможна оценка полученных данных, 53 человека были отнесены в группу субстрата (более чем 70% эпизодам ФП предшествовало менее 2 ПЭ в 1 мин.) и на этапе лечения были активированы алгоритмы кондиционирования ритма. 73 пациента были отнесены к триггерной группе (не более чем 70% эпизодов ФП предшествовало менее 2 ПЭ в 1 мин.), у этих пациентов на этапе лечения использовались алгоритмы подавления ПЭ и постэкстрасистолического ответа (см. рис. 4). Дополнительно, у 5 пациентов (9%) группы субстрата и 13 пациентов (18%) триггерной группы был активирован алгоритм постнагрузочного ответа. Между группами субстрата и триггерной группой не было выявлено различий по возрасту, полу, частоте выявления ишемической болезни сердца и гипертензии.

Доля фибрилляции предсердий

Оценка первичного исхода проводилась путем сравнения доли ФП между двумя фазами исследования (табл. 2). При сравнении данных триггерной группы было выявлено снижение средней доли ФП с 2,06 час/день на диагностическом этапе до 1,49 час/день на этапе лечения, что составило 28% снижения доли ФП. Данное улучшение было статистически достоверным (p<0,03). При сравнении данных, полученных на этапах диагностики и лечения, в ходе трехмесячного этапа лечения не было выявлено значимого улучшения доли ФП

(p=0,12). В данной подгруппе отмечалось изменение доли ФП с 1,82 до 2,38 час/день, соответственно. При сравнении данных по всем пациентам, было выявлено снижение средней доли ФП с 1,94 час/день на этапе диагностики до 1,51 час/день на этапе лечения, что составило 22% снижения доли ФП. Это улучшение было статистически значимым (p=0,01327).

Респондеры

Полученные данные были в дальнейшем проанализированы с выделением подгрупп респондеров и сверх-респондеров как в триггерной группе, так и в группе субстрата (табл. 3). Респондерами считались пациенты с относительным снижением доли ФП более чем на 30% в сочетании с абсолютным уменьшением доли ФП более чем на 0,25 час/день. У сверх-респондеров отмечалось относительное снижение доли ФП более чем на 70%. В триггерной группе было относительно больше респондеров и сверх-респондеров, чем в группе субстрата.

Предсердная и желудочковая стимуляция, минимальная частота стимуляции

Процент времени, в течение которого осуществлялась предсердная и желудочковая стимуляция, определялся диагностическими алгоритмами стимулятора (табл. 4), при этом статистический анализ не проводился. Как и

Таблица 2.

Доля ФП у оцениваемых пациентов

Группы	n	Средняя доля ФП, час/день		Изменение доли ФП, %	p (знаковый ранговый критерий)
		Этап диагностики	Этап лечения		
Все оцениваемые пациенты	126	1,94	1,51	-22%	0,01327
Группа субстрата	53	1,82	2,38	+30%	0,12095
Триггерная группа	73	2,06	1,49	-28%	0,03304

Таблица 3.

Доля ФП у респондеров (1) и сверх-респондеров (2)

Группы	n (%)	Средняя доля ФП, час/день		Изменение доли ФП, %	
		Этап диагностики	Этап лечения		
Все оцениваемые пациенты	1	49 (39)	1,90	0,48	74,7%
	2	26/49 (21)	1,85	0,10	94,8%
Группа субстрата	1	19 (36)	1,78	0,53	70%
	2	7/53 (13)	1,66	0,10	94%
Триггерная группа	1	30 (41)	2,06	0,41	80,2%
	2	19/73 (26)	1,99	0,07	96,4%

Таблица 4.

Доля предсердной и желудочковой стимуляции

Группа	n	Этап диагностики		Этап лечения	
		Медиана	M±SD	Медиана	M±SD
% предсердной стимуляции					
Все оцениваемые пациенты	126	62,6	57,9±30,2	79,0	74,1±22,6
Группа субстрата	53	58,0	56,4±31,2	85,0	79,1±21,0
Триггерная группа	73	67,0	59,1±29,7	74,0	70,4±23,2
% желудочковой стимуляции					
Все оцениваемые пациенты	126	87,0	74,4±28,6	93,0	79,5±28,0
Группа субстрата	53	84,0	75,0±27,5	94,0	79,7±26,9
Триггерная группа	73	89,0	74,0±29,5	93,0	79,4±28,9

Таблица 5.

Общее число эпизодов ФП и предсердная эктопическая активность

Группа	n	Этап диагностики		Этап лечения	
		Медиана	M±SD	Медиана	M±SD
Общее число эпизодов ФП					
Все оцениваемые пациенты	126	181	796±1477	188	871±1934
Группа субстрата	53	133	592±1263	102	590±1369
Триггерная группа	73	261	958±1618	313	1095±2271
Число ПЭ в час					
Все оцениваемые пациенты	126	11,1	61,6±114,1	8,3	63,1±137,9
Группа субстрата	53	4,8	24,4±59,0	3,5	30,2±89,8
Триггерная группа	73	37,0	88,7±135,4	18,1	86,9±160,7

ожидалось, в группе субстрата, пациентам которой на этапе лечения проводилась постоянная стимуляция, отмечался более высокий удельный вес предсердной стимуляции по сравнению с этапом диагностики (85% и 58%, соответственно). В триггерной группе отмечалась более высокая доля стимулированных предсердных сокращений на этапе лечения по сравнению с этапом диагностики (74% и 67%). Тем не менее, в данной подгруппе степень снижения была меньшей, поскольку у них по определению стимуляция не проводилась постоянно.

В обеих подгруппах доля стимулированных желудочковых сокращений была выше в течение трехмесячного лечения с подобранными алгоритмами стимуляции. В группе субстрата она увеличилась с 84% на этапе диагностики до 94% на этапе лечения. Эти показатели для триггерной группы составили 89% и 93%, соответственно.

Средняя наименьшая частота стимуляции составила в триггерной группе 61,8±4,6 уд/мин на этапе диагностики и 62,0±4,8 уд/мин при проведении протекторной стимуляции; пациенты группы субстрата были запрограммированы на наименьшую частоту стимуляции в 61,1±5,3 уд/мин на этапе диагностики и 61,6±5,1 уд/мин на этапе протекторной стимуляции.

Влияние желудочковой стимуляции на уменьшение доли фибрилляции предсердий

У респондеров была выявлена более низкая доля стимулированных желудочковых сокращений по сравнению с нон-респондерами на этапе диагностики, однако она статистически значимо возросла на этапе лечения (84% и 97%, $p < 0,001$). Увеличение доли стимулированных желудочковых сокращений было даже более выраженным в группе сверхреспондеров, увеличиваясь с 90% до 100%. У нон-респондеров увеличения выявлено не было (90% и 89%, соответственно).

Вторичные цели

Предсердная эктопическая активность в триггерной группе, определенная по среднему числу ПЭ в час, была значимо ниже на этапе лечения по сравнению с этапом диагностики: 37,0 и 18,1, соответственно. Соответствующие значения в группе субстрата составили 4,8 и 3,5, соответственно. При сравнении числа эпизодов ФП на этапах исследования в обеих группах были получены лишь незначительные изменения (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Первичной конечной точкой эффективности в данном исследовании было относительное уменьшение доли ФП как следствие активации индивидуально подобранных алгоритмов протекторной стимуляции.

Основные результаты исследования

У пациентов триггерной группы, у которых были активированы алгоритмы постэкстрасистолического

ответа и подавления ПЭ, выявлено снижение доли ФП при проведении протекторной стимуляции на 28%, что явилось статистически значимым. У пациентов группы субстрата, у которых были активированы алгоритмы кондиционирования ритма, не было обнаружено значимого снижения доли ФП при протекторной стимуляции. Следовательно, в данном исследовании только в триггерной группе была выявлена специфическая чувствительность к алгоритмам протекторной стимуляции. При том допущении, что предсердия у пациентов группы субстрата более восприимчивы к ФП, чем у пациентов триггерной группы, полученные результаты могут быть объяснены различиями в состоянии предсердий в двух исследованных группах. Из-за наличия низкого числа ПЭ, необходимого для инициации ФП, группа субстрата может включать пациентов с более выраженными электрофизиологическими и анатомическими изменениями предсердий в отличие от пациентов, у которых была выявлена более частая ПЭ перед возникновением ФП, что указывало на меньшую подверженность ФП. Однако данное предположение остается спекулятивным, поскольку авторы не смогли получить достоверные различия между пациентами триггерной группы и группы субстрата по возрасту и наличию сопутствующей сердечно-сосудистой патологии как непрямого показателя состояния пораженных предсердий. Тот факт, что в груп-

пе субстрата не выявлено положительного действия алгоритмов кондиционирования ритма, а чаще у них имело место нарастание доли ФП, может быть объяснен как отсутствием протекторного эффекта стимуляции и прогрессированием заболевания, так и проаритмическим эффектом самого алгоритма.

Респондеры

В обеих группах встречались респондеры и сверх-респондеры, но относительно чаще это наблюдалось в триггерной группе. Хотя не было выявлено терапевтического эффекта касательно уменьшения доли ФП в группе субстрата, при индивидуальном подходе респондеры выявлены также и в этой группе. Вместе с тем, связь между снижением доли ФП и клиническим (симптоматическим) улучшением не была в достаточной степени изучена. Следовательно, на основании клинического опыта, у пациентов с клинически выраженной пароксизмальной ФП, относительное снижение доли ФП на более чем 70% вероятно сочеталось с улучшением клинической симптоматики. Тем не менее, тот факт, что в триггерной группе отмечается на 100% большее число сверх-респондеров по сравнению с группой субстрата, является, по нашему мнению, клинически значимым и требующим дальнейшего исследования.

Желудочковая стимуляция

Алгоритмы стимуляции, направленные на уменьшение доли ФП, изначально фокусировались на стимуляции предсердий. Однако известно, что частота желудочковой стимуляции также может влиять на долю ФП. Если частота желудочковой стимуляции слишком высока, то это может привести к увеличению стресса предсердий и оказывать вредное воздействие на гемодинамику, что может спровоцировать эпизод ФП. Результаты других исследований подтверждают данное предположение. В рандомизированном перекрестном исследовании, в которое было включено 55 пациентов с рецидивирующими эпизодами пароксизмальной предсердной тахикардии (ПТА), превентивные алгоритмы были как включены, так и отключены. Было показано, что только у пациентов с низкой долей желудочковых стимулированных сокращений был получен положительный эффект использования алгоритмов в отношении уменьшения длительности ПТА и рецидивов ПТА [26].

Однако в реестре VIP была выявлена обратная тенденция. У респондеров в исследованной группе пациентов, а у них снижение доли ФП имело место по определению, также было выявлено увеличение доли стимулированных желудочковых сокращений на этапе лечения. Увеличение доли стимулированных желудочковых сокращений было еще более выраженным у сверх-

респондеров. Данные результаты не соответствуют недавно полученным результатам или клиническим предположениям о наличии негативной связи между желудочковой стимуляцией и уменьшением доли ФП и служат основанием для последующих исследований.

Вторичные конечные точки

Как и ожидалось, предсердная эктопическая активность (выраженная как медиана числа ПЭ в час) в группе субстрата была небольшой в обеих фазах исследования и соответствовала клиническому статусу пациентов этой группы, у которых эпизоды ФП обычно не инициировались ФП. В триггерной группе отмечалось снижение предсердной эктопической активности на этапе лечения по сравнению с этапом диагностики, что могло ожидать, исходя из соответствующего снижения ФП, выявленного в данной группе.

Ограничения исследования

Главным недостатком настоящего исследования был его открытый нерандомизированный дизайн и отсутствие контрольной группы; более того, осталось без ответа, имеется ли у пациентов триггерной группы сходное снижение доли ФП при использовании алгоритмов кондиционирования ритма вместо алгоритмов, активируемых ПЭ. Вдобавок, данное исследование также не ответило на вопрос, имеется ли у пациентов группы субстрата положительный эффект от алгоритмов, активируемых ПЭ. Также дизайн исследования не позволил исключить, что нарастание ФП в группе субстрата является следствием аритмогенного эффекта кондиционирования ритма.

ВЫВОДЫ

Представляется, что данные, полученные в ходе данного исследования, указывают, что имеются группы пациентов с ФП, у которых отмечается положительный эффект при использовании индивидуально выбранных алгоритмов протекторной стимуляции. Также имеются пациенты, у которых не получено положительного эффекта дополнительно к достигнутому при стандартной стимуляции без индивидуального подбора ее параметров. Отсутствие данных, позволяющих выявить, какие пациенты входят в какую группу, рассматривается как проблема применения алгоритмов стимуляции в данном наблюдении. В данном исследовании стало возможным выделить группу пациентов, у которых выбор и применение подходящих алгоритмов, основанные на данных индивидуальной диагностики, приводят к снижению доли ФП. Касательно общей доли ФП и числа респондеров, лучшие результаты были получены в триггерной группе по сравнению с группой субстрата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155:168- 173.
2. Camm AJ. Atrial fibrillation in the elderly—A near epidemic. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11:352.
3. Cobbe SM. Incidence and risk associated with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:1005-1010.
4. Kerr CR. Who wants to be treated for atrial fibrillation? Relationship of clinical variables to symptoms. In: Murgatroyd FD, Camm AJ (eds.): *Nonpharmacological Management of Atrial Fibrillation*. Armonk, NY, Futura, 1997, 15-35.
5. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham heart study. *Circulation* 1998; 98:946-952.
6. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prog-

- nosis in the Manitoba follow-up study. *Am J Med* 1995; 98:476-484.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study. *Stroke* 1991; 22:983-988.
 8. Jensen TJ, Haarbo J, Pehrson SM, et al. Impact of premature atrial contractions in atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27:447-452.
 9. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: A randomized controlled study. *Circulation* 1997; 96:2617-2624.
 10. Brignole M, Gammage M, Jordaens L, et al. Report of a study group on ablate and pace therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 1999; 1:8-13.
 11. Natale A, Zimerman L, Tomassoni G, et al. AV node ablation and pacemaker implantation after withdrawal of effective ratecontrol medications for chronic atrial fibrillation: Effect on quality of life and exercise performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:1634-1639.
 12. Israel CW, Hohnloser SH. Pacing to prevent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:S20-S26.
 13. Mitchell ARJ, Sulke N. How do atrial pacing algorithms prevent atrial arrhythmias? *Europace* 2004; 6:351-362.
 14. Dimmer C, Szili-Torok T, Tavernier R, et al. Initiating mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2003; 5:1-9.
 15. Hnatkova K, Waktare JEP, Murgatroyd FD, et al. Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 1988; 135:1010-1019.
 16. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov M, et al. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1998; 82:22-25.
 17. Herweg B, Dalal P, Nagy B, et al. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1988; 82:869- 874.
 18. Murgatroyd FD, Nitzsche R, Slade AK, et al. A new pacing algorithm for overdrive suppression of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:1966-1973.
 19. Saksena S, Prakash A, Hill M, et al. Prevention of re-current atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:687-694.
 20. Carlson MD, Ip J, Messenger J, et al. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: Results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:627- 633.
 21. Mansourati J, Barnay C, Marcon JL, et al. Assessment of pacing algorithms in prevention of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:107. Abstract.
 22. Israel CW, Lawo T, Lemke B, et al. Atrial pacing in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: First results of a new combined algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:1888- 1890.
 23. Israel CW, Hugl B, Unterberg C, et al. 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; 12:1121-1128.
 24. Lee MA, Weachter R, Pollak S, et al. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1926-1932.
 25. Padeletti L, P. uerfellner H, Adler SW, et al. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:1189-1195.
 26. Blanc J-J, De Roy L, Mansourati J, et al. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: Assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace* 2004; 6:371-379.
 27. Gillis AM, Rose MS. Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2000; 85:1445-1450.
 28. Lozano IF, Vincent A, Roda J, et al. Paroxysmal atrial fibrillation prevention by pacing in patients with pacemaker indication. *Europace* 2003; 5:267-273.
 29. Marshall AJ, Nash A, Owen PAR, et al. Pacemaker diagnostics to determine treatment and outcome in sick sinus syndrome with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27:1130-1135.
 30. Garrigue S, Barold SS, Cazeau S, et al. Prevention of atrial arrhythmias during DDD pacing by atrial overdrive. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:1751-1759.
 31. Ausma J, Wijffels M, Thone F, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997; 96:3157-3163.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ВЫБОР АЛГОРИТМОВ СТИМУЛЯЦИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ДАННЫЕ РЕЕСТРА VIP

*Т.Левальтер, А.Янг, Д.Пфейффер, Я.Рюйтер, Г.Шницлер, Т.Маркетт, М.Асклунд, О.Прицибилль, А.Велц,
Б.Исмаилзаде, М.Линхарт, Б.Людеруц*

Цели: В реестре VIP исследовались эффективность выбора алгоритмов протекторной стимуляции для снижения доли фибрилляции предсердий (ФП).

Предпосылки: Имеется недостаточное количество данных, на основании которых можно выявить, у каких пациентов использование протекторных алгоритмов может оказать положительный эффект.

Методы: В исследование включались пациенты с, как минимум, одним документированным эпизодом ФП и общепринятыми показаниями к проведению электрокардиотерапии. Данным пациентам имплантировались электрокардиостимуляторы (линии Selection и PreventAF, от компании Vitatron) с функцией распознавания ФП и четырьмя алгоритмами протекторной стимуляции. После 3-месячного диагностического этапа, в ходе которого проводилась электрокардиостимуляция (ЭКС) в общепринятых режимах, пациенты были разделены на группу субстрата (перед началом эпизода ФП в более чем 70% случаев имеется менее 2 предсердных экстрасистол (ПЭ)) и

триггерную группу (в 70% случаев или менее, перед началом эпизода ФП имеется менее 2 ПЭ). За данным этапом следовал 3-месячная фаза лечения с использованием алгоритмов, основанных на избегании или предотвращении ПЭ, в группе субстрата проводилась постоянная учащающаяся предсердная стимуляция.

Результаты: Было обследовано 126 пациентов. В триггерной группе (n=73) отмечалось статистически значимое снижение доли ФП на 28% (медиана доли ФП 2,06 час/день на этапе диагностики и 1,49 час/день на этапе лечения; $p=0,03304$, знаковый ранговый критерий) и уменьшение предсердной эктопической активности. У пациентов группы субстрата не наблюдалось значимого уменьшения доли ФП (медиана доли ФП 1,82 час/день на этапе диагностики и 2,38 час/день на этапе лечения; $p=0,12095$, знаковый ранговый критерий) и незначительные изменения предсердной эктопической активности.

Выводы: Выявлена подгруппа пациентов, у которых выбор подходящего алгоритма стимуляции, основанный на данных индивидуальной диагностики, приводит к уменьшению доли ФП. У пациентов триггерной группы более вероятен положительный ответ на использование алгоритмов протекторной стимуляции в результате подавления ПЭ.

INDIVIDUALIZED SELECTION OF PACING ALGORITHMS FOR THE PREVENTION OF RECURRENT ATRIAL FIBRILLATION: RESULTS FROM THE VIP REGISTRY

T.Lewalter, A.Yang, D.Pfeiffer, J.Ruiter, G.O.Schnitzler, T.Markert, M.Asklund, O.Przibille, A.Welz, B.Esmailzadeh, M.Linhart, B.L.Uderitz

Objectives: The VIP registry investigated the efficacy of preventive pacing algorithm selection in reducing atrial fibrillation (AF) burden.

Background: There are few data identifying which patients might benefit most from which preventive pacing algorithms.

Methods: Patients, with at least one documented AF episode and a conventional antibradycardia indication for pacemaker therapy, were enrolled. They received pacemakers with AF diagnostics and four preventive algorithms (Selection and PreventAF series, Vitatron). A 3-month Diagnostic Phase with conventional pacing identified a Substrate Group (>70% of AF episodes with <2 premature atrial contractions [PACs] before AF onset) and a Trigger Group (>70% of AF episodes with <2 PACs before AF onset). This was followed by a 3-month Therapeutic Phase where in the Trigger Group algorithms were enabled aimed at avoiding or preventing a PAC and in the Substrate Group continuous atrial overdrive pacing was enabled.

Results: One hundred and twenty-six patients were evaluated. In the Trigger Group (n = 73), there was a statistically significant 28% improvement in AF burden (median AF burden: 2.06 hours/day, Diagnostic Phase vs 1.49 hours/day, Therapy Phase; $P = 0.03304$ signed-rank test), and reduced PAC activity. There was no significant improvement in AF burden in the Substrate Group (median AF burden: 1.82 hours/day, Diagnostic Phase vs 2.38 hours/day, Therapy Phase; $P = 0.12095$ signed-rank test), and little change in PAC activity.

Conclusions: We identified a subgroup of patients for whom the selection of appropriate pacing algorithms, based on individual diagnostic data, translated into a reduced AF burden. Trigger AF patients were more likely responders to preventive pacing algorithms as a result of PAC suppression.

ВТОРОЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АРИТМОЛОГОВ 14-16 июня 2007 года

ЗАЯВКА НА УЧАСТИЕ

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____ Год рождения _____

Организация _____

Должность, ученое звание _____ Специальность _____

Страна _____ Почтовый индекс _____ Город _____

Улица _____ дом _____ корпус _____ квартира _____

Телефон _____ Факс _____ E-mail _____

Прошу зарезервировать место в гостинице _____

Вид представления сообщения: доклад, стендовый доклад, тезисы

Тезисы представлены: на Второй Всероссийский съезд аритмологов, на конференцию молодых ученых

Вид Вашей деятельности: кардиохирург, ангиохирург, кардиолог, ангиолог, рентгенохирург, анестезиолог-реаниматолог, другая _____

Членство в ассоциациях:

Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА)

Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов

Всероссийское научное общество кардиологов

Подпись _____ дата заполнения _____