

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**А.Ш.Ревшвили¹, К.В.Давтян², С.Н.Криволапов³, С.Ф.Соколов⁴, Н.Н.Ломидзе¹,
А.А.Нечепуренко⁵, Е.Н.Охотина⁶, С.П.Михайлов⁷, Е.А.Артюхина¹, Р.Е.Баталов³,
Д.С.Лебедев⁸, И.С.Сагитов⁹, Д.Н.Хомутинин¹⁰**

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ВЫБОР СЕНСОРА ЧАСТОТНОЙ АДАПТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БРАДИ-ТАХИКАРДИИ

¹ *Институт хирургии им. А.В.Вишневского, Москва,* ² *Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины, Москва,* ³ *Научно-исследовательский кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск,* ⁴ *Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, Москва,* ⁵ *Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань,* ⁶ *Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара,* ⁷ *Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург,* ⁸ *Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург,* ⁹ *Республиканский кардиологический центр, Уфа,* ¹⁰ *Областная клиническая больница, Тюмень.*

С целью определения исходных параметров variability сердечного ритма пациентов, которые могли бы коррелировать с выбором оптимального алгоритма частотной адаптации, обследованы 138 пациентов с синдромом брадикардии-тахикардии, нуждающиеся в имплантации электрокардиостимулятора.

Ключевые слова: частотно-адаптивная стимуляция, синдром брадикардии-тахикардии, стимуляция с замкнутым контуром регуляции, датчик-акселерометр, variability ритма сердца, выбор частотно-адаптивного сенсора

To assess baseline heart rate variability parameters which could correlate with the choice of an optimal algorithm of rate adaptation, 138 patients with bradycardia-tachycardia with indications to pacemaker implantation were assessed.

Key words: rate-adaptive pacing, bradycardia-tachycardia syndrome, closed loop stimulation, accelerometer sensor, heart rate variability, choice of rate-adaptive sensor.

Электрокардиостимуляция (ЭКС) является рутинным методом лечения нарушений ритма сердца, однако по-прежнему обсуждается правильный выбор для каждого пациента режима стимуляции, который может варьировать от пациента к пациенту [1, 2]. Наряду с традиционным датчиком-акселерометром и адаптацией частоты стимуляции сердца в зависимости от физической активности пациента в клинической практике широко применяется метод стимуляции с замкнутым контуром регуляции CLS (Closed Loop Stimulation), дающий доказанные клинические преимущества физиологичной стимуляции [2]. CLS-пейсмейкер меняет частоту сердечных сокращений (ЧСС) в соответствии с изменениями внутрисердечного импеданса, отражающими изменения сократимости миокарда, регулируемой автономной нервной системой (АНС) [3, 4]. У больных с недостаточным собственным сердечным ритмом, ЭКС замещает собственный ритмоводитель и устанавливает связь между АНС как регулятором функции сердца в целом и его эффекторной функции, сократимости миокарда, и частотой искусственного ритмоводителя. Благодаря этому CLS-пейсмейкер реагирует как на активное физическое движение пациента, так и на эмоциональную нагрузку, обеспечивая

необходимую для пациента частоту стимуляции [4]. В результате, более эффективно чем в частотно-адаптивном режиме DDDR или учащающем режиме DDDR+, в режиме DDD-CLS можно уменьшать нагрузку предсердными тахикардиями (ПТ), например, у пациентов с бради-тахи синдромом (БТС) [5, 6].

Роль АНС в генезе и сохранении аритмий, в частности фибрилляции предсердий (ФП), была признана в клинике давно [7]. Возникновение пароксизмов ФП, в том числе, у пациентов молодого возраста [8] в значительной мере зависит от изменений тонуса АНС и зачастую начинается с повышения адренергического тонуса, за которым следует резкий сдвиг в сторону преобладания тонуса вагуса [9], регистрируемые изменениями variability ритма сердца (ВРС) как индикатора активности АНС [10, 11]. Восстановление регуляции ЧСС со стороны АНС может улучшить симпатопарасимпатический баланс [12, 13]: преимущества CLS-стимуляции были исследованы у больных, склонных к нейровагальным обморокам [14]. Режим стимуляции, основанный на контроле сократимости миокарда со стороны АНС, является единственным методом преодоления психоэмоциональной нагрузки у пейсмейкерных больных. Как показало исследо-

© Коллектив авторов 2018

Цитировать как: Ревшвили А.Ш., Давтян К.В., Криволапов С.Н., Соколов С.Ф., Ломидзе Н.Н., Нечепуренко А.А., Охотина Е.Н., Михайлов С.П., Артюхина Е.А., Баталов Р.Е., Лебедев Д.С., Сагитов И.С., Хомутинин Д.Н. от имени исследователей проекта EVOLUTION Variability сердечного ритма и выбор сенсора частотной адаптации у пациентов с синдромом бради-тахикардии // Вестник аритмологии, 2018, №93, с. 5-16; DOI: 10.25760/VA-2018-93-5-16.

вание PROVIDE, при сравнительном анализе двух частотно-адаптивных режимов стимуляции, DDD-CLS на основе CLS-сенсора и DDDR на основе датчика-акселерометра, вдвое большее число пациентов предпочло CLS-режим, дававший им дополнительные клинические преимущества [2]. Известно, что существует и когорта пациентов, которые демонстрируют непереносимость любого частотно-адаптивного режима стимуляции [15].

Интерес представляет определение критериев возможного предварительного выбора оптимального алгоритма частотной адаптации для электрокардиотерапии, DDDR или DDD-CLS, по которым можно было бы судить о роли фактора обратной связи между сократимостью миокарда и ЧСС, задаваемой ЭКС. Несомненно, что существенным для выбора оптимального алгоритма частотной адаптации является симптоматика пациента, основанная и на субъективном восприятии им электрокардиотерапии. Анализ ВРС является эффективным диагностическим методом для изучения механизмов контроля функций сердца со стороны АНС [10, 11, 16, 17]; его применяли и для верификации физиологического характера стимуляции в режиме DDD-CLS [18-20].

Целью исследования EVOLUTION (prEVntive clOsed Loop StimUlation) было определение на основе данных холтеровского мониторинга ЭКГ исходных параметров ВРС пациентов, которые могли бы коррелировать с выбором оптимального алгоритма адаптации ЧСС, равно как и определение изменений, происходящих при смене алгоритма адаптации ЧСС. Мы исследовали основную гипотезу, что значения параметров исходной, собственной (до имплантации ЭКС) ВРС у пациентов, получающих наибольшее клиническое преимущество в режиме стимуляции DDD-CLS, статистически значимо отличаются от значений параметров ВРС у пациентов, получающих наибольшее клиническое преимущество в режиме стимуляции DDDR.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отбор пациентов и протокол исследования

В исследование могли быть включены пациенты с дисфункцией синусового узла с классом показаний I и II к имплантации ЭКС в соответствии с рекомендациями ВНОА 2005 года [21] и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) 2007 года [22], которым был поставлен диагноз БТС, и у которых наблюдалось не менее одного эпизода предсердной тахикардии в течение 3 месяцев, предшествующих включению. Критериями исключения были: стенокардия, застойная сердечная недостаточность III класса и выше, хроническая форма ФП, и размер левого предсердия более 50 мм.

Дизайн исследования

Протокол исследования EVOLUTION был одобрен независимым этическим комитетом. Каждый субъект перед включением в исследование получал полный информационный материал и подписывал протокол информированного согласия. Пациентам имплантировали

ЭКС Cylos/Cylos990 DR или Evia DR (BIOTRONIK), которые обеспечивали два режима адаптации ЧСС: DDDR и DDD-CLS [3, 4].

Исследование проводилось как открытое, многоцентровое, рандомизированное, перекрестное: в ходе двух трехмесячных периодов каждый больной получал одну из двух разновидностей электрокардиотерапии с адаптацией ЧСС: DDDR - двухкамерная частотно-адаптивная стимуляция на основе датчика-акселерометра; DDD-CLS - двухкамерная стимуляция на основе датчика сократимости миокарда. В заключение врач назначал режим стимуляции, оптимальный с клинической точки зрения (принимая в расчет оценку пациентом качества жизни (КЖ) и статистику эпизодов ФП), и продолжал наблюдение пациента еще три месяца (рис. 1).

После включения в исследование, в соответствии с последовательностью скрининга, производилась рандомизация пациента в одну из двух групп: в группе 1 первым режимом частотно-адаптивной стимуляции программировался режим DDDR, в группе 2 - режим DDD-CLS (рис. 1, табл. 1).

В течение первого месяца после имплантации ЭКС необходимо было оптимизировать антиаритмическую терапию (ААТ) с условием сохранения режима стимуляции DDD и базовой частоты 60 уд/мин (табл. 1); затем ААТ должна была оставаться для пациента без изменений до осмотра 3 для возможности сравнения двух режимов частотной адаптации.

По завершении первого периода наблюдения пациенты проходили осмотр 1, в ходе которого сначала пациент заполнял опросник КЖ, затем регистрировались данные о количестве эпизодов ФП, возникших

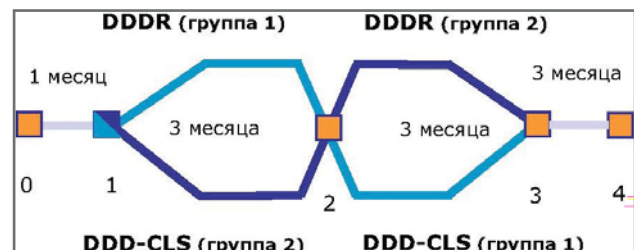


Рис. 1. Дизайн исследования EVOLUTION. Смена режимов стимуляции у группы пациентов 1 (первый частотно-адаптивный режим - DDDR) и группы 2 (первый частотно-адаптивный режим - DDD-CLS). Обследования пациентов: 0 - предварительный осмотр (перед имплантацией ЭКС), 1 - осмотр после 1 месяца электрокардиотерапии в режиме DDD и программирование режима частотно-адаптивной электрокардиотерапии, 2 - осмотр после 3 месяцев электрокардиотерапии в режиме DDDR (группа 1) или DDD-CLS (группа 2) с программированием альтернативного режима частотно-адаптивной электрокардиотерапии (crossover), 3 - осмотр после 3 месяцев электрокардиотерапии в режиме DDDR (группа 2) или DDD-CLS (группа 1) с программированием оптимального режима частотно-адаптивной электрокардиотерапии, 4 - осмотр после 3 месяцев электрокардиотерапии в оптимальном режиме.

за соответствующий период (данные тренда ЭКС), и проводилось ХМ в условиях стационара, для чего ЭКС временно программировался в режим DDD 40 уд/мин. После сбора данных ХМ проводилось программирование ЭКС в первый частотно-адаптивный режим: DDDR - в группе 1, DDD-CLS - в группе 2.

По истечении первого периода частотно-адаптивной электрокардиотерапии длительностью в три месяца проводился осмотр 2, включавший опрос КЖ пациента, регистрацию данных о количестве эпизодов ФП, возникших в течение предыдущих трех месяцев (данные тренда ЭКС), и ХМ. В завершение осмотра 2 производился «crossover»: пациентам группы 1 программировался режим DDD-CLS с базовой частотой 60 уд/мин, группы 2 - режим DDDR с базовой частотой 60 уд/мин (рис. 1, табл. 1).

По истечении второго периода частотно-адаптивной электрокардиотерапии длительностью в три месяца проводился осмотр 3, включавший такой же сбор данных, что и при осмотре 2. В завершение осмотра каждому пациенту включался режим стимуляции, оптимальный с клинической точки зрения (на основе опроса КЖ по форме QoL SF 36v2 и статистики эпизодов ФП), и, по возможности, отменялись препараты ААТ (с пометкой в протоколе, в том числе причины, по которой невозможно отменить препарат/ы). Продолжительность заключительного этапа наблюдения в режиме оптимальной частотно-адаптивной электрокардиотерапии составляла также 3 месяца.

Переменные исследования

Оценка КЖ пациентов проводилась на основе заполненных ими лично формуляров QoL SF 36v2 (Quality of Life) перед имплантацией ЭКС (осмотр 0) и для режимов электрокардиотерапии: DDD, DDDR и DDD-CLS (рис. 1).

На основе статистики ПТ, зарегистрированной в памяти пейсмекера, после каждого обследования пациента вычислялась нагрузка ПТ, «АТ-burden», как полное число дней с ПТ, деленное на общее число дней между обследованиями [6]. В качестве параметра нагрузки ПТ вычислялся логарифм $B = \text{Log } AT$ - как изучаемый параметр. Для уменьшения погрешности измерений, вносимых ложноположительными эпизодами, определялся усредненный вес ПТ. Вес определялся на основе зарегистрированных пейсмейкером внутрисердечных электрограмм (ВЭГМ) эпизодов аритмий, как отношение длительности истинно положительной ПТ к общей длительности ПТ [6]. По распечаткам ВЭГМ, представленным исследователями, экспертная комиссия квалифицировала вслепую, ретроспективно, эпизоды ПТ как истинно или как ошибочно положительные.

В ходе проверки оценивались:

- полнота собранных данных - распечатки статистических данных и ВЭГМ эпизодов аритмий, сохраненных в приборе, после каждого планового и внепланового визита,
- корректность произведенных расчетов по количеству приступов и общей длительности аритмии,

Таблица 1.

Дизайн исследования

День исследования	Производимые манипуляции и изучаемые параметры.	
Исходное	ХМ.	
1 (±3)	Имплантация ЭКС и стимуляция в режиме DDD 60 уд/мин.	
1-30 (±3)	Подбор ААТ в постоянном режиме стимуляции DDD 60 уд/мин.	
31 (±3)	Рандомизация.	
	ХМ при стимуляции в режиме DDD 40 уд/мин. Анализ статистики эпизодов ФП.	
	Группа 1.	Группа 2.
	Изучение тренда аритмий. Перепрограммирование в режим DDDR с базовым ритмом 60 уд/мин.	Изучение тренда аритмий. Перепрограммирование в режим DDD-CLS с базовым ритмом 60 уд/мин.
121 (±7)	ХМ без изменения основного режима стимуляции, но с оптимизацией АВ задержки для обеспечения 100% Vs или 100% Vp событий.	
	Изучение тренда аритмий. Перепрограммирование в режим DDD-CLS с базовым ритмом 60 уд/мин.	Изучение тренда аритмий. Перепрограммирование в режим DDDR с базовым ритмом 60 уд/мин.
211 (±7)	ХМ без изменения основного режима стимуляции, но с оптимизацией АВ задержки для обеспечения 100% Vs или 100% Vp событий.	
	Изучение тренда аритмий. Перепрограммирование в оптимальный для конкретного пациента режим стимуляции DDDR или DDD-CLS Отмена ААП (при возможности).	Изучение тренда аритмий. Перепрограммирование в оптимальный для конкретного пациента режим стимуляции DDDR или DDD-CLS Отмена ААП (при возможности).
301 (±7)	Изучение тренда аритмий, резюме исследования.	

здесь и далее, ХМ - холтеровское мониторирование, ЭКС - электрокардиостимуляция, ААТ - антиаритмическая терапия, ФП - фибрилляция предсердий, АВ - атриовентрикулярная

- соответствие выбора оптимального режима стимуляции объективным полученным результатам по нагрузке ПТ.

Сложность экспертной оценки заключалась в использовании двух типов имплантированных аппаратов (в связи со «сменой поколений») - в начале исследования использовались аппараты Cylos DR и Cylos990 DR, а в конце - аппарат Evia DR. Форма представления статистических данных о ПТ, накапливаемых в памяти этих аппаратов, значительно различается.

В аппаратах типа Cylos приводится более подробная информация по ПТ, однако нет суммарного расчета доли тахикардии в процентах и этот параметр приходилось рассчитывать вручную, опираясь на другие параметры. Использовались график аритмий «AT histogram», который показывает, какое количество приступов было зарегистрировано в той или иной группе аритмий, а также «Tachy episode trend» и «Tachy episode report», которые показывают детали (время возникновения, продолжительность) приступов. С помощью опции «Atr. rate histogram» определялось общее время тахикардий. Дополнительно использовались записи ВЭГМ приступов (до 20 записей), которые помогали выявить корректность определения приступов, максимальную частоту желудочковых сокращений (ЧЖС). На основании перечисленных данных статистики и с помощью разработанных формул определялись такие параметры, как: общее количество приступов, общая продолжительность приступов, максимальная и средняя ЧЖС при приступах, деление приступов на группы по продолжительности.

В аппарате Evia DR отсутствует детализованная информация по типам и длительности всех приступов ПТ, но имеются тренды и графики раздела «Atrial burden» и «Mode switching» которые без специальных формул, напрямую позволяют определить общее количество приступов, общую продолжительность приступов, деление приступов на группы по продолжительности, т.е. ведется автоматический расчет суммарной процентной доли аритмии. Доступно также до 20 записей ВЭГМ приступов аритмий. Несмотря на указанные технические различия моделей ЭКС, благодаря разработанному алгоритму удалось представить требуемую информацию по нагрузке ПТ в едином виде для всех типов аппаратов.

Параметры вариабельности ритма сердца

Анализ данных холтеровского мониторирования ЭКГ до имплантации ЭКС и при завершении каждого периода стимуляции в определенном режиме проводился с определением параметров BPC: SDNN, SDANN, SDNN index, pNN50, RMSSD.

Для уменьшения погрешностей результатов были приняты меры унифицированного

проведения исследований ХМ. Все исследовательские центры были обеспечены однотипными системами холтеровского мониторирования Astrocord (ЗАО «Медитек»). Для исключения множества индивидуальных решений, принимаемых исследователями в различных центрах, все данные ХМ передавались в единый центр, и один независимый эксперт анализировал все результаты. После проведенного анализа исследователям сообщались значения заданных параметров ХМ для занесения в индивидуальную регистрационную карту пациента.

При проведении ХМ через 1 месяц после начала электрокардиотерапии в режиме DDD (осмотр 1) необходимо было на период мониторирования запрограммировать ЭКС на режим DDD с базовой частотой 40 уд/мин с целью изучения variability собственного ритма сердца. При проведении последующих исследований ХМ (после электрокардиотерапии в режимах DDDR и DDD-CLS - осмотры 2 и 3) необходимо было так запрограммировать AV-задержку, чтобы была либо полная навязка стимуляции на желудочки (доля стимулированных сокращений $V_p=100\%$), либо навязка на желудочки вовсе отсутствовала (доля собственных сокращений $V_s = 100\%$).

Статистический анализ

Анализ данных проводился в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 9.1.3 для Windows 7). Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Проверка гипотезы о равенстве дисперсий проводилась с помощью критерия Левена. Описание количественных признаков представлено в виде среднего значения \pm стандартное квадратическое отклонение. Описание качественных признаков представлено в виде долей - %, абсолютного числа - N.

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, производилось с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, использовался критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Для сравнения парных количественных признаков,

Таблица 2.

Данные (среднее значение \pm стандартное отклонение) пациентов, включенных в популяции безопасности и эффективности исследования

		Популяция безопасности (N=138)	Популяция эффективности (N=39)
Пол	Мужчины	48 (35%)	16 (41%)
	Женщины	90 (65%)	23 (59%)
Возраст (лет)		65 \pm 8,2	65 \pm 8,8
Рост (см)		165 \pm 11	166 \pm 9,8
Вес (кг)		82 \pm 17	83 \pm 17
Качество жизни	MCS	42,0 \pm 8,57	40,9 \pm 7,49
	PCS	39,2 \pm 9,89	39,3 \pm 10,7

здесь и далее, MCS (Mental Component Summary) и PCS (Physical Component Summary) - ментальный и физический компоненты качества жизни

удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, использовался парный t-критерий Стьюдента, для не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, использовался критерий Вилкоксона для парных сравнений.

Поскольку для первичной конечной точки в литературе отсутствовали какие-либо данные, размер выборки был оценен по результатам исследования BURDEN II [6], в предположении, что 58% пациентов предпочитают режим DDD-CLS, а 42% - режим DDDR. Полагая для нулевой гипотезы (отсутствие преимущества одного из режимов) значение параметр H_0 , равным $\pi_0=0,5$, а для альтернативной гипотезы $H_A-\pi_A=0,58$, мы оценили на основе критерия согласия Пирсона χ^2 для независимых параметров оптимальный размер выборки нижеследующей формулой [23, 24]:

$$N_{opt} = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{4 \cdot (\pi_A - 0.5)^2}$$

Принимая статистическую мощность $1-\beta=0,8$ ($z_{\beta}=0,8416$), статистическую значимость $\alpha=0,05$ ($z_{\alpha}=1,6449$), и значение параметра $H_A-\pi_A=0,58$, мы получили оценку выборки $N_{opt} \approx 242$ пациента.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Популяции пациентов и комплаенс данных

С октября 2010 года по октябрь 2014 года, в девяти клинических центрах в исследование было скринировано 142 пациента. Рандомизацию прошли 138 пациентов, которые были разделены на две группы: 69 пациентов с первичным режимом DDDR (группа 1) и 69 - с режимом DDD-CLS (группа 2). По результатам предварительного анализа промежуточных данных

(около 70 пациентов, закончивших исследование), в ходе совещания исследователей и программного комитета было принято решение ограничиться включением в исследование 140 пациентов. Основанием для этого решения послужила близкая к статистической значимости ($p=0,10$) оценка в отношении первичной конечной точки одного из параметров ВРС, RMSSD (квадратный корень из суммы квадратов разности величин интервалов RR).

Все 138 пациентов, прошедших рандомизацию, были включены в популяцию анализа безопасности: 48 пациентов (35%) мужского пола и 90 (65%) - женского (табл. 2). К концу исследования протокол рандомизации был соблюден у 115 пациентов. Полный набор данных по всем параметрам и на всех этапах исследования был собран у 39 пациентов, которые были включены в популяцию анализа эффективности исследования. Парные данные некоторых параметров (прежде всего, по нагрузке предсердными аритмиями) для сравниваемых режимов частотной адаптации отсутствовали у части пациентов в силу различных нарушений протокола исследования: программирование режима стимуляции, отличного от назначенного по рандомизации, невыполнение опроса КЖ, непроведение 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ, отсутствие выгрузки холтеровских данных из памяти ЭКС. Тем не менее, популяция безопасности и популяция эффективности сопоставимы, т.к. имеют близкие средние значения антропометрических параметров: пол, возраст, рост и вес (табл. 2). Также близки на этапе скрининга параметры КЖ: средний балл по физическим PCS-компонентам (Physical Component Summary) опросника QoL SF 36v2 в популяции анализа безопасности составил $42,0 \pm 8,57$, в популяции анализа эффек-

Таблица 3.

Параметры качества жизни пациентов на различных этапах исследования

	Baseline		DDD		DDDR		CLS	
	MCS	PCS	MCS	PCS	MCS	PCS	MCS	PCS
Все (N=104)	42,1±8,7	39,0±9,8	43,2±7,7	44,6±8,3	43,9±7,8	44,6±9,7	44,1±7,0	44,3±9,5
DDDR _{опт} (N=39)	40,8±8,9	39,2±9,7	43,4±7,7	44,2±9,2	44,1±9,6	44,2±9,3	42,8±6,4	42,5±10,0
CLS _{опт} (N=55)	42,7±8,9	39,1±9,8	42,8±7,7	44,2±7,9	43,2±6,4	43,9±10,2	44,4±7,3	45,4±9,3
Indifferent (N=10)	44,1±7,0	37,9±11,0	45,1±8,7	47,6±6,7	46,7±6,9	49,3±8,4	47,5±6,8	45,2±8,6

здесь и далее, Indifferent - группа пациентов, где предпочтение одного или другого режима не определено

Таблица 4.

Параметры ВРС у пациентов с оптимальными режимами DDDR (N=41) и CLS (N=54)

ВРС	SDNN день*		SDANN день*		SDNNindex день*		pNN50 день*		RMSSD день*	
	DDDR	CLS	DDDR	CLS	DDDR	CLS	DDDR	CLS	DDDR	CLS
Mean	87,5	90,9	60,4	59,7	53,6	62,5	7,88	15,4	28,8	43,7
SD	24,0	44,3	18,0	26,2	15,3	31,2	6,93	15,2	11,8	34,0
Mediana	83,7	88,2	59,8	57,4	51,8	58,0	5,09	14,5	26,0	39,5
95% ДИ	74,8- 92,5	71,2- 105	56,2- 65,9	49,3- 65,7	44,0- 55,4	48,8- 68,6	3,19- 8,84	5,73- 17,3	22,1- 31,6	27,7- 43,6
P	0,96		0,63		0,16		<0,04		<0,04	

здесь и далее, * - параметры ВРС в дневное время суток (т.е. с 6 до 24 часов), рассчитанные как средние значения за 1 час, PA - режим адаптации, ДИ - доверительный интервал

тивности - $40,9 \pm 7,49$. Средний балл на этапе скрининга по ментальным MCS-компонентам (Mental Component Summary) опросника QoL SF-36 в популяции анализа безопасности составил $39,2 \pm 9,89$, в популяции анализа эффективности - $39,3 \pm 10,7$.

Анализ безопасности исследования

В ходе настоящего исследования было зарегистрировано 18 нежелательных явлений (НЯ), 14 из которых были серьезными НЯ (СНЯ): 5 НЯ - при режиме стимуляции DDD (из них 4 были квалифицированы как серьезные), 8 НЯ - при режиме стимуляции DDDR (из них 6 были квалифицированы как серьезные) и 5 НЯ - при режиме стимуляции DDD-CLS (из них 4 были квалифицированы как серьезные). 3 НЯ и 12 СНЯ были определены как связанные с прибором: 1 НЯ и 3 СНЯ - при режиме стимуляции DDD, 1 НЯ и 6 СНЯ - при режиме стимуляции DDDR, 1 НЯ и 3 СНЯ - при режиме стимуляции DDD-CLS. Анализ полученных данных с помощью точного двустороннего критерия Фишера показал отсутствие статистически значимых отличий в частоте возникновения НЯ и связанных с прибором НЯ при режиме стимуляции DDDR и режиме стимуляции DDD-CLS ($p \geq 0,05$) и отсутствие статистически значимых отличий в частоте возникновения СНЯ и связанных с прибором СНЯ при режиме стимуляции DDDR и режиме стимуляции DDD-CLS ($p \geq 0,05$).

В ходе данного исследования не было зарегистрировано ни одного случая летального исхода, но было зарегистрировано 6 случаев досрочного прекращения участия в исследовании: 1 случай - по причине развития НЯ, не связанного с прибором, 3 случая - по причине развития связанных с прибором СНЯ, возникших при стимуляции в режиме DDDR, и 2 случая - по причине развития связанных с прибором СНЯ, возникших при стимуляции в режиме DDD-CLS.

Анализ эффективности исследования

В популяции эффективности, анализ полученных значений количества эпизодов фибрилляции предсердий (ФП), их продолжительности и нагрузки ПТ после испытательных режимов стимуляции DDDR и DDD-CLS, на осмотрах 2 и 3 (рис. 1) показал отсутствие статистически значимых отличий данных от значений, документированных на осмотре 4 после применения того или иного режима в качестве оптимального ($p \geq 0,05$ для парного t-критерия Стьюдента при нормальном распределении данных и для критерия Вилкоксона для парных сравнений при отличии распределения от нормального). Т.е. сравнение данных одного и того же режима стимуляции в два различных временных периода показало отсутствие статистически значимых отличий результатов.

Анализ суммарных для всех пациентов данных общего количества эпизодов фибрилляции предсердий (ФП) за период стимуляции, их общей продолжительности и нагрузки ПТ на осмотре 2 и осмотре 3 (рис. 1) при режимах стимуляции DDD-CLS и DDDR с помощью

критерия Вилкоксона для парных сравнений показал отсутствие статистически значимых различий по данным параметрам при двух тестируемых режимах ЭКС.

Выбор оптимального режима адаптации ЧСС

На осмотре 3 врачу необходимо было выбрать оптимальный для каждого пациента режим адаптации ЧСС исходя из субъективных ощущений (жалоб) пациента, а также данных КЖ и нагрузки предсердными аритмиями. Оптимальный режим частотной адаптации в популяции безопасности (N=138) мог быть определен у 115 пациентов: у 45 пациентов (39,1% от 115) - DDDR (группа DDDRопт); у 60 пациентов (52,2%) - DDD-CLS (группа CLSопт); у 10 пациентов (8,7%) - не было предпочтения одного из режимов, или наблюдалось противоречие лучших объективных показателей субъективным ощущениям пациентов и плохой переносимости «оптимального» режима (группа Indifferent). После окончания участия в исследовании каждого пациента, первичные данные, полученные с имплантированного прибора и индивидуальная регистрационная карта пациента направлялись экспертам для ретроспективной оценки результатов.

Предсердная нагрузка

Ретроспективный анализ нагрузки ПТ был проведен у 111 пациентов (96,5% от 115 указанных выше), при этом было установлено, что применение параметра ПТ-нагрузки для определения преимущества того или иного режима стимуляции было невозможно по разным причинам у многих больных. Так, например, 8 пациентов (7,0%) имели непрерывно рецидивирующую аритмию.

Непригодны для сравнительного анализа ПТ-нагрузки в различных режимах частотной адаптации были данные еще 21 пациента (18,2%), из них:

Таблица 5.

Параметры ВРС, имеющие статистически значимые различия у 38 пациентов, которым на основании параметра $pNN50 > 13,4\%$ мог быть предсказан режим частотной адаптации DDD-CLS (верно - 29, ошибочно - 9)

ВРС	SDNNindex день*		ЧСС макс*	
	DDDR	CLS	DDDR	CLS
N	9	29	9	29
Медиана	65,2	73,5	85,0	95,0
95% ДИ	53,9-80,7	68,7-88,3	71,7-93,3	86,5-108
P	<0,046		<0,022	

Таблица 6.

Параметры ВРС, имеющие статистически значимые различия у 57 пациентов, которым на основании параметра $pNN50 \leq 13,4\%$ мог быть предсказан режим частотной адаптации DDDR (верно - 32, ошибочно - 25)

	SDNN день*		SDANN день*		SDNNindex день*	
	DDDR	CLS	DDDR	CLS	DDDR	CLS
N	32	25	32	25	32	25
Медиана	80,4	62,0	58,2	39,1	48,0	39,0
95% ДИ	72,8-89,9	47,8-75,3	52,0-62,0	31,6-51,0	41,4-52,7	34,8-45,9
P	<0,001		<0,001		<0,007	

- 13 пациентов (11,3%) после имплантации ЭКС вообще не имели ни одного приступа аритмии за все время наблюдения в исследовании (либо пациенты были неправильно отобраны, либо стимуляция в совокупности с медикаментозной терапией была эффективной в предупреждении ПТ),
- у 2 пациентов (1,7%) была ошибка программирования функции «mode switch» - при неадекватной работе функции невозможно разграничить истинные и ложные приступы ПТ, т.е. сохраненная информация недостоверна и не может быть использована,
- у 6 пациентов (5,2%) статистические данные были неполными для сравнения режимов.

Определение преимущества того или иного режима стимуляции на основании нагрузки ПТ было наиболее сложным у пациентов с очень частыми приступами (несколько тысяч за период наблюдения), так как смена режимов стимуляции практически не давала статистически значимого различия в количестве и общей длительности приступов.

В популяции эффективности исследования (N=39) 21 пациенту (53,8%) оптимальным режимом был установлен DDD-CLS, 17 пациентам (43,6%) - DDDR; у 1 пациента (2,6%) не выявлено ни объективных, ни субъективных предпочтений одного из режимов частотной адаптации. Выбор оптимального режима адаптации ЧСС по критерию меньшего значения нагрузки ПТ мог

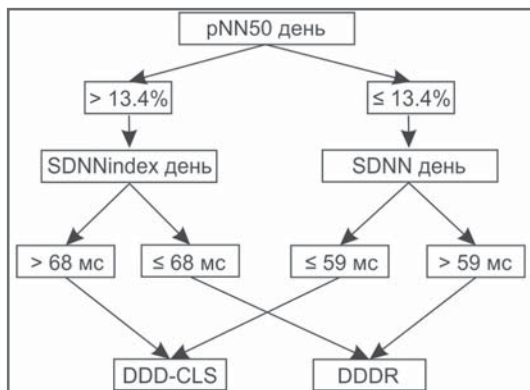


Рис. 2. Двухступенчатый алгоритм выбора оптимального режима (DDDR - DDD-CLS) на основании ВРС по данным ХМ ЭКГ перед имплантацией ЭКС.

Таблица 7.

Результаты теста предсказания режимов частотной адаптации

Тест	Выбор DDD-CLS**	Выбор DDDR**	Всего
Положительно (DDD-CLS опт)	35	4	39
Отрицательно (DDDR опт)	19	37	56
Всего пациентов	54	41	95

где, ** - выбор исследователем оптимального режима после смены рандомизированного режима (crossover) через 7 месяцев после имплантации ЭКС, положительный тест - оптимальный режим частотной адаптации DDD-CLS, отрицательный тест - оптимальный режим частотной адаптации DDDR.

быть сделан у 26 пациентов: у 11 пациентов (42%) более благоприятным был режим DDDR, у 15 пациентов (58%) предпочтительным был режим DDD-CLS.

Качество жизни

У 104 пациентов (из 115 пациентов, которым был определен оптимальный режим адаптации ЧСС) данные о КЖ QoL были документированы по протоколу при всех 4 осмотрах. Данные о значениях суммарных ментальных (MCS) и физических (PCS) компонент на всех осмотрах представлены в табл. 3.

Для всей выборки из 104 пациентов имплантация пейсмекера и стимуляция в режиме DDD приводит к статистически значимому повышению КЖ в отношении физических компонент +5,6 ($p < 0,001$) и близкому к значимому - в отношении ментальных +1,1 ($p = 0,1004$). Средние значения параметров КЖ при частотно-адаптивных режимах стимуляции по сравнению с режимом DDD меняются незначительно: MCS - от +0,7 (DDDR, $p = 0,2227$) до +0,9 (CLS, $p = 0,0399$ - статистически значимо); PCS - от 0,0 (DDDR, $p = 0,6129$) до -0,3 (CLS, $p = 0,8635$).

Для 39 (37,5% от 104) пациентов (группа DDDRопт) в качестве оптимального частотно-адаптивного режима стимуляции был установлен режим DDDR, для 55 (52,9%) пациентов (группа CLSопт) - режим CLS; и для 10 (9,6%) пациентов (группа Indifferent) - предпочтение одного или другого режима не определено. Предпочтение режима DDDR по сравнению с режимом CLS для 39 пациентов группы DDDR опт проявляется тенденцией (статистически незначимо) к увеличению параметров QoL: MCS - на +1,3 ($p = 0,1335$), PCS - на +1,7 ($p = 0,3534$). Видно также, что эту группу отличает статистически незначимое меньшее исходное (Baseline) значение параметра MCS (на -1,3, $p = 0,4302$, критерий Манна-Уитни) по сравнению с общей когортой из 104 пациентов.

Предпочтение режима CLS по сравнению с режимом DDDR для 55 пациентов группы CLSопт проявляется тенденцией (статистически незначимо) к увеличению параметров QoL: MCS - на +1,2 ($p = 0,4260$), PCS - на +1,5 ($p = 0,1369$). Группу CLSопт отличает статистически незначимое большее исходное (Baseline) значение параметра MCS (на +0,6, $p = 0,7173$, критерий Манна-Уитни) по сравнению со всей когортой из 104 пациентов. Стимуляция в режимах DDD и DDDR приводит к незначительному росту параметра MCS на +0,1 ($p = 0,7790$) и +0,5 ($p = 0,5889$), соответственно, в то время как параметр PCS увеличивается значительно: на +5,1 ($p = 0,0001$) в режиме DDD, +4,8 - DDDR ($p = 0,0001$), +6,3 - DDD-CLS ($p < 0,0001$).

Для 10 пациентов группы Indifferent, по большому значению параметра PCS (4,1; $p = 0,1536$) отмечается преимущество режима DDDR по сравнению с режимом CLS, а преимущество режима CLS по сравнению с режимом DDDR - по большому значению параметра MCS (0,8; $p = 0,9593$). Группу Indifferent по сравнению со всей когортой из 104 пациентов отличает статистически незначимое большее исходное (Baseline) значение параметра MCS (на +2,0, $p = 0,4616$, критерий Манна-Уитни) и статистически незначимое меньшее исходное значение параметра PCS (на -1,1, $p = 0,8255$). В целом,

имплантация ЭКС в этой малочисленной группе из 10 пациентов, по сравнению со всеми остальными пациентами, приводит к наиболее высокому росту КЖ.

Алгоритм предсказания оптимального режима стимуляции на основе параметров ВРС

Основной целью (первичной конечной точкой) исследования был поиск корреляции параметров ВРС пациента с оптимальным для него режимом частотно-адаптивной электротерапии сердца. Поэтому, основным источником информации явились результаты ХМ ЭКГ на этапе включения в исследование, перед имплантацией ЭКС (осмотр 0). Из 115 пациентов, рандомизированных и завершивших исследование, 105 пациентам был показан оптимальным один из двух режимов частотной адаптации, DDDR или DDD-CLS. Однако у 10 из этих 105 пациентов анализ ВРС перед имплантацией ЭКС был невозможен по причинам, связанным с характером ритма сердца (недопустимо большое число эктопических импульсов или синусовых пауз), и они были исключены из дальнейшего рассмотрения для поиска корреляции. Таким образом, была сформирована выборка из 95 пациентов, у которых была возможна оценка ВРС до имплантации ЭКС и её сопоставление с предпочтением режима адаптации ЧСС.

Среди включенных в сравнительный анализ, 46 пациентов имели первичный режим DDDR (группа рандомизации 1), и 49 - DDD-CLS (группа рандомизации 2). Не было статистически значимых различий ни одного из показателей ВРС и частот синусового ритма между этими двумя группами пациентов, т.е. последовательность установки режима частотной адаптации не влияла на полученные результаты выбора оптимального режима стимуляции.

Суточные показатели ВРС не могли быть корректно оценены у некоторых пациентов, прежде всего из-за прерывания синусового ритма эпизодами предсердной тахикардии. В то же время средние почасовые, где в каждый выбранный час проведена корректная оценка, показатели ВРС в дневное время суток были определены у всех 95 пациентов. Высокая корреляция ($r > 0,95$) значений средних почасовых показателей ВРС с аналогичными суточными показателями указывает на правомерность их преимущественного использования в настоящем исследовании.

В 41 случае (43% от 95) пациенты отдавали предпочтение режиму частотной адаптации DDDR, и в 54 случаях (57%) - режиму DDD-CLS. Только два параметра ВРС из указанных в табл. 4 имели статистически значимые различия между этими подгруппами: pNN50 и RMSSD были больше у пациентов с оптимальным режимом DDD-CLS (группа CLSопт), чем у пациентов с оптимальным режимом DDDR (группа DDDRопт).

ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) при этом выявлял значимые отклонения ROC-кривых от диагонали для обоих показателей: для pNN50 площадь под кривой AUC=0,62 (95% ДИ 0,52÷0,72;

p<0,03) с уровнем оптимального отсечения >13,4% для предсказания выбора DDD-CLS, а для показателя RMSSD - AUC=0,63 (95% ДИ 0,52÷0,72; p<0,03) с уровнем оптимального отсечения >51 мс. В то же время множественный регрессионный анализ оставляет только pNN50 в качестве независимого предиктора выбора DDD-CLS (R=0,29; p<0,004). Рабочие характеристики такого предсказания выбора режима DDD-CLS определяются чувствительностью 54%, специфичностью 78%, точностью положительного предсказания 76% и точностью отрицательного предсказания 56%.

Из 38 пациентов, которым на основании величины pNN50 предсказано предпочтение режима DDD-CLS (pNN50>13,4%), реально предпочли его 29 (достоверное положительное решение); для 9 пациентов алгоритм дал ложное положительное решение (табл. 5). В этих двух подгруппах, у пациентов с оптимальным режимом DDD-CLS (29 пациентов), значения показателя SDNNindex были значимо больше, чем у пациентов с оптимальным режимом DDDR. Аналогичные различия имелись по показателю максимальной ЧСС.

В обоих случаях ROC-анализ выявляет значимые отклонения ROC-кривых от диагонали: площадь под кривой для SDNNindex AUC=0,71 (95% ДИ 0,54÷0,85; p<0,036) с уровнем оптимального отсечения >68 мс для предсказания выбора DDD-CLS, а для показателя ЧССмакс - AUC=0,76 (95% ДИ 0,59÷0,88; p<0,003) с уровнем оптимального отсечения >103 уд/мин. Логистический регрессионный анализ, однако, в качестве независимого предиктора выявляет только SDNNindex: Odds ratio - 13,4 (95% ДИ 2,19÷82,0); p<0,005.

Таблица 8.

Параметры точности теста предсказания режимов частотной адаптации

	Среднее	ДИ 95%
Чувствительность	65%	51-77%
Специфичность	90%	77-97%
ОППР	6,6	2,6-17,0
ОПОР	0,39	0,27-0,57
Disease prevalence	57%	46-67%
ТПП	90%	76-97%
ТОП	66%	52-78%

где, ОППР и ОПОР - отношения правдоподобия для положительного и отрицательного результатов, ТПП и ТОП - точность положительного и отрицательного предсказаний

Таблица 9.

Результаты применения алгоритма предсказания оптимального режима частотной адаптации в популяции эффективности

		Выбор (N)			Правильное предсказание
		DDDR	DDD-CLS	Всего	
Предсказание (N)	DDDR	11	8	19	58%
	DDD-CLS	4	14	18	78%
	Всего	15	22	37	
Chi-squared=3,512; DF=1; P=0,0609; Contingency coefficient=0,294					

При использовании показатель SDNNindex с уровнем отсечения >68 мс для выбора режима DDD-CLS предсказание в группе из 38 пациентов характеризуется чувствительностью 79%, специфичностью 78% при точности положительного предсказания 92% и точности отрицательного предсказания 54%.

Из 57 пациентов противоположной группы, которым на основании величины pNN50 предсказано предпочтительное режима DDDR (pNN50 \leq 13,4%), реально выбрали его оптимальным в 32 случаях против 25. В этих двух подгруппах значения показателей SDNN, SDANN и SDNN index были значимо больше у пациентов с выбором DDDR (табл. 6), чем у пациентов с выбором DDD-CLS. ROC-кривые значимо отклонялись от диагонали для каждого из этих показателей: площадь под кривой для SDNN AUC=0,74 (95% ДИ 0,61 \div 0,85; p<0,0003) с уровнем оптимального отсечения \leq 59 мс для предсказания выбора DDD-CLS; для SDANN AUC=0,75 (95% ДИ 0,62 \div 0,86; p<0,0002) с уровнем оптимального отсечения \leq 39 мс; для SDNNindex AUC=0,69 (95% ДИ 0,55 \div 0,80; p<0,01) с уровнем оптимального отсечения \leq 38 мс. Множественный регрессионный анализ оставляет только SDNN в качестве независимого предиктора выбора DDD-CLS (R=-0,4168; p<0,001). При использовании показателя SDNN с уровнем отсечения \leq 59 мс для выбора режима, DDD-CLS предсказание в этой группе из 57 пациентов характеризуется чувствительностью 48%, специфичностью 94% при точности положительного предсказания 86% и точности отрицательного предсказания 70%.

В итоге, двухшаговый процесс предсказания, алгоритм которого представлен на рис. 2, позволяет прогнозировать выбор сенсора режима частотноадаптивной стимуляции с рабочими характеристиками, представленными в табл. 7, 8. При этом обращает на себя внимание высокий уровень точности положительного предсказания выбора режима DDD-CLS. Полученный алгоритм был опробован в популяции анализа эффективности у 37 из 39 пациентов (табл. 2), из которых один пациент не имел предпочтений по частотно-адаптивному алгоритму, и у одного пациента анализ ВРС перед включением не мог быть проведен. Результаты, представленные в табл. 9, демонстрируют эффективность применения алгоритма, близкую к статистической значимости, P=0,061.

На природу алгоритма выбора оптимального режима проливают свет результаты холтеровского мониторирования ЧСС, проводившегося по завершении

трехмесячных этапов частотной адаптации ритма (осмотры 2 и 3). Сравнение имеющихся корректных парных данных ВРС показало, что при режиме стимуляции DDD-CLS наблюдались статистически значимо меньшие значения параметров SDNN за сутки, SDANN за сутки, SDNN index в дневное время, RMSSD в дневное время и статистически значимо большее значение параметра SDANN в ночное время (табл. 10).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наше исследование показало, что из 105 пациентов с выбором исследователями оптимального режима стимуляции (у 95 из них могла быть проанализирована ВРС на синусовом ритме перед имплантацией ЭКС) большая часть предпочла режим DDD-CLS (57% - 60 из 105) по сравнению с режимом DDDR (43% - 45 из 105), что достаточно хорошо согласуется с результатом проведенных ранее клинических исследований BURDEN I [5] и BURDEN II [6] у больных с бради-тахисиндромом.

В этом контексте мы проанализировали данные 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ собственного ритма сердца пациентов перед имплантацией ЭКС, чтобы определить параметры ВРС, на основании которых можно было бы предсказать оптимальный режим частотно-адаптивной электротерапии сердца. Соответственно, нам удалось выработать двухступенчатый алгоритм выбора такого режима. На первом этапе, значение параметра pNN50 день сравнивается с пороговым значением 13,4%. На втором этапе, в зависимости от исхода первого, проверяются значения других параметров ВРС.

При значении pNN50 днем $>13,4\%$, на втором этапе используется критерий SDNNindex днем с пороговым значением 68 мс. При значении SDNNindex днем >68 мс оптимальным считается режим DDD-CLS. В противном случае, при значении pNN50 день $\leq 13,4\%$, оценка SDNN день позволяет выбрать режим DDD-CLS для пациентов со значением ≤ 59 мс и режим DDDR - со значением >59 мс.

Показатель ВРС pNN50, который позволяет выявить пациентов, получающих клинические преимущества от режима стимуляции DDD-CLS, равен доле последовательных интервалов NN, отличающихся друг от друга более чем на 50 мс, в общем количестве NN интервалов [10]. Этот критерий относится к высокочастотным показателям ВРС и, по сути своей,

Таблица 10.

Параметры ВРС, имеющие статистически значимые различия у всех пациентов, по результатам ХМ, проведенного после трехмесячных периодов частотной адаптации

	SDNN сутки		SDANN сутки		SDANN ночь [#]		SDNNindex день*		RMSSD день*	
	DDDR	CLS	DDDR	CLS	DDDR	CLS	DDDR	CLS	DDDR	CLS
N	32		32		31		33		33	
Среднее	119	96,8	99,3	82,8	24,8	37,7	48,0	37,5	21,0	14,7
SD	44,4	20,6	38,4	21,9	23,1	15,9	17,8	6,09	14,3	8,42
P	0,026		0,032		0,014		0,0040		0,030	

где, # - ночное время с 0 до 6 часов

отражает тонус парасимпатической нервной системы. Чем больше значение этого параметра, тем выше тонус вагуса [10, 11].

Алгоритм частотно-адаптивной стимуляции DDD-CLS основан на определении изменений динамики сокращений правого желудочка сердца и реагирует на соответствующие изменения сократительной функции миокарда от удара к удару. Этой быстрой реакцией на баланс АНС алгоритм принципиально отличается от всех других алгоритмов частотной адаптации.

Изучение механизмов контроля сердечно-сосудистой системы от удара к удару возможно с помощью определения мощности высокочастотного спектра ВРС [25]. Существует фундаментальная физическая связь между быстрыми изменениями интервалов RR и флуктуациями систолического артериального давления [26]. С другой стороны, и мощность низкочастотного спектра ВРС связывают не только с симпатическим тонусом сердца, но и считают мерой модуляции АНС сердца со стороны барорефлексов [27]. Изучение компонентов спектра variability систолического давления и интервалов RR у больных с недостаточностью барорефлексов показало, что в этом случае низкочастотный LF-спектр (Low Frequency) ВРС имеет центральное происхождение, которое определяет флуктуации интервалов RR с тем же ритмом, что и осцилляций симпатического артериального давления, но независимо от них [28].

Отсутствие низкочастотного LF-спектра ВРС, например, у больных сердечной недостаточностью (СН), наиболее тесно связывают с усилением симпатической активности при СН [29]. Было показано, что снижение мощности LF-спектра и уменьшение отношения LF/HF при моделировании СН в экспериментах на животных связано не с усилением симпатической активности, а скорее отражают сниженный отклик синусового узла на автономную модуляцию или дисфункцию барорефлекса [30], который также поддерживает быструю модуляцию ЧСС.

Выявление с помощью оценки патогномичных критериев ВРС пациентов с вегетативным дисбалансом АНС, может помочь этой группе пациентов получить лечение в виде физиологичной CLS-стимуляции.

Несмотря на то, что нам удалось достичь первичную конечную точку и разработать двухступенчатый алгоритм для выбора оптимального режима частот-

тно-адаптивной стимуляции, исследование имеет ряд ограничений. При анализе результатов исследования в отношении вторичной гипотезы о снижении нагрузки ПТ не удалось показать, что режим DDD-CLS имеет преимущество перед DDDR в сумме для всех пациентов, включенных в исследование. Возможно, это связано с неполным в этом отношении набором пациентов: завершили исследование 115 пациентов, при оценке статистически значимого размера выборки в 242 пациента. Другой возможной причиной недоказанности вторичной гипотезы может быть широкое распределение пациентов с БТС в отношении ПТ-нагрузки: от практически ненаблюдаемых в условиях терапии пароксизмов - до непрерывно рецидивирующей ПТ.

Другой немаловажный аспект - в ходе исследования произошла смена поколений ЭКС. К сожалению принципы накопления и отображения данных по статистике ПТ у различных моделей значительно отличались, что привело к частичной потере данных в начальный период обучения исследователей.

Выбор оптимального режима происходил с учетом субъективного восприятия пациентами различных режимов электрокардиотерапии. Ретроспективный анализ данных КЖ QoL продемонстрировал тенденцию к превосходству параметров физического (PCS) и ментального (MCS) самочувствия пациентов в выбранном оптимальном режиме, что таким образом указывает на объективность врачебного назначения.

Получила подтверждение основная гипотеза исследования, что на основе данных холтеровского мониторинга ЭКГ и определения исходных параметров ВРС ($p < 0,04$ для $pNN50_{\text{день}}$ и $RMSSD_{\text{день}}$) есть возможность предварительно выбрать оптимальный для пациента режим частотно-адаптивной электрокардиотерапии, DDDR или DDD-CLS.

Таким образом, на основе результатов исследования EVOLUTION для пациентов с бради-тахисиндромом разработан двухступенчатый алгоритм предварительного, перед имплантацией ЭКС выбора оптимального принципа адаптации ЧСС, на основе сенсора CLS или на основе датчика-акселерометра.

Благодарность. Исследование EVOLUTION организовано в рамках научного гранта, предоставленного компанией BIOTRONIK SE & Co. KG (Берлин, Германия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256-95.
2. Coenen M, Malinowski K, Spitzer W et al. Closed loop stimulation and accelerometer-based rate adaptation: results of the PROVIDE study. *Europace* 2008;10(3):327-33.
3. Schaldach M, Ebner E, Hutten H, et al. Right ventricular conductance to establish closed-loop pacing. *Eur Heart J* 1992;13 Suppl. E:104-12.
4. Schaldach M, Urbaszek A, Ströbel J, Heublein B. Rate-adaptive pacing using a closed-loop stimulation, autonomic nervous system controlled pacemaker. *J HK Coll Cardiol* 1995; 3: 22-32.
5. Puglisi A, Altamura G, Capestro F et al. Impact of Closed-Loop Stimulation, overdrive pacing, DDDR pacing mode on atrial tachyarrhythmia burden in Brady-Tachy Syndrome. A randomized study. *Eur Heart J* 2003; 24:1952-61.
6. Puglisi A, Favale S, Scipione P et al. Overdrive versus conventional or closed-loop rate modulation pacing in the prevention of atrial tachyarrhythmias in Brady-Tachy syndrome: on behalf of the Burden II Study Group. *PACE* 2008;31:1443-55.
7. Coumel P. Clinical Approach to Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol* 1990;13:209-12.
8. Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Джорджикия Т.Р. и др.

- Фибрилляция предсердий у пациентов молодого возраста. *Анналы Аритмологии* 2007; № 3: 22-27.
9. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105: 2753-9.
 10. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-81.
 11. Баевский РМ, Иванов ГГ, Чирейкин ЛВ и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии* 2001; № 24: 65-87.
 12. Bingeli C, Duru F, Candinas R, et al. Autonomic nervous system-controlled cardiac pacing: a comparison between intracardiac impedance signal and muscle sympathetic nerve activity. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1632-1637.
 13. Santini M, Ricci R, Pignalberi C, et al. Effect of autonomic nervous stressors on rate control in pacemaker using ventricular impedance signal. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 24-32.
 14. Occhetta E, Bortnik M, Audoglio R, Vassanelli C. for the INVASY Study Investigators. Closed loop stimulation in prevention of vasovagal syncope. Inotropy controlled pacing in vasovagal syncope (INVASY): a multicentre randomized, single blind, controlled study. *Europace* 2004; 6:6 538-547.
 15. Lindovska M, Kamenik L, Pollock B et al. Clinical observations with Closed Loop Stimulation pacemakers in a large patient cohort: the CYLOS routine documentation registry (RECORD). *Europace* 2012; 14: 1587-95.
 16. Moser M, et al. Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. A contribution to the problem from a theoretical point of view. *Circulation* 1994; 90 (2): 1079-1082.
 17. Löllgen H. Herzfrequenzvariabilität. *Deutsches Ärzteblatt*. 1999; 96 (31-32): A-2023-A-2029.
 18. Censi F, Calcagnini G, D'Alessandro M, et al. Heart rate and blood pressure variability in patients implanted with rate-responsive pacemaker. Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS, San Francisco, CA, USA, September 1-5, 2004; 6: 3949-3952.
 19. Quaglione R, Calcagnini G, Censi F, et al. Effect of pacemaker rate-adaptation on 24 h beat-to-beat heart rate and blood pressure profiles. *Europace* 2005 7(4):366-373.
 20. Drago F, Silvetti MS, De Santis A, et al. Rate-adapting pacing in a 7-year-old boy using ventricular contractility information. *Pediatrics International* 2008; 50 (1): 127-129.
 21. А.Ш. Ревшвили, И.В. Антонченко, А.В. Ардашев, и др. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. - Москва, 2005, 238 с.
 22. Authors/Task Force Members, Vardas PE, Auricchio A, Blanc J-J, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2007; 28 (18): 2256-2295.
 23. Sprent P, Smeeton NC. Applied nonparametric statistical methods (3rd Edition). London: Chapman & Hall/CRC; 2001.
 24. Bortz J, Lienert GA. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung* (3. Auflage); 2008. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, page 67 - from Sprent P, Smeeton NC. Applied nonparametric statistical methods (3rd Edn.); 2001. London: Chapman & Hill, CRC 2001.
 25. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213 (4504): 220-222.
 26. Taylor JA, Eckberg DL. Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. *Circulation* 1996;93:1527-32.
 27. Goldstein DS, Benth O, Park MY, Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol* 2011; 96: 1255-61.
 28. Guasti L, Mainardi LT, Baselli G et al. Components of arterial systolic pressure and RR-interval oscillation spectra in a case of baroreflex failure, a human open-loop model of vascular control. *J Hum Hypertens* 2010;24:417-26.
 29. Notarius CF, Butler GC, Ando S et al. Dissociation between microneurographic and heart rate variability estimates of sympathetic tone in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96: 557-565.
 30. Piccirillo G, Ogawa M, Song J et al. Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure. *Heart Rhythm* 2009; 6: 546-552.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ВЫБОР СЕНСОРА ЧАСТОТНОЙ АДАПТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БРАДИ-ТАХИКАРДИИ

*А.Ш.Ревшвили, К.В.Давтян, С.Н.Криволапов, С.Ф.Соколов, Н.Н.Ломидзе, А.А.Нечепуренко, Е.Н.Охотина,
С.П.Михайлов, Е.А.Артюхина, Р.Е.Баталов, Д.С.Лебедев, И.С.Сагитов, Д.Н.Хомутишин⁰*

Цель: У пациентов с бради-тахи синдромом (БТС) мы сравнили режимы частотно-адаптивной стимуляции, основанные на датчике замкнутого контура регуляции Closed Loop Stimulation (режим DDD-CLS) или на датчике-акселерометре (режим DDDR), для того чтобы проверить гипотезу, что параметры variability собственного ритма сердца (ВРС), определенные перед имплантацией электрокардиостимулятора (ЭКС), могут быть использованы в будущем для предварительного выбора оптимального режима частотной адаптации.

Методы: В исследование было включено 138 пациентов, у которых перед имплантацией ЭКС проводили 24х-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ и определяли параметры ВРС. Через месяц после имплантации

ЭКС Cylos/Cylos990 или Evia (Biotronik, Берлин, Германия), пациентов рандомизировали по двум группам, для которых на 3 месяца программировали режим DDDR или DDD-CLS с последующим переводом на 3 месяца на перекрестный режим частотной адаптации (crossover). После каждого 3х-месячного периода проводили опрос качества жизни пациента QoL (Quality of Life), 24х-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ и регистрировали данные о нагрузке предсердными тахиаритмиями (ПТ). Через 6 месяцев после рандомизации еще на 3 месяца программировали оптимальный для каждого пациента режим частотной адаптации, который определялся исследователем на основе выбора пациента и проверки нагрузки ПТ и опросника качества жизни QoL.

Результаты: На основании ретроспективного анализа параметров собственной ВРС (pNN50, SDNN, SDNN index) был выработан двухступенчатый алгоритм для предварительного выбора оптимального для пациента одного из двух режимов частотной адаптации, DDD-CLS (относительное большинство пациентов) или DDDR.

Заключение: Параметры собственной ВРС, определенные перед имплантацией ЭКС, могут помочь в предварительном выборе оптимального для каждого пациента режима частотной адаптации, DDD-CLS или DDDR.

HEART RATE VARIABILITY AND CHOICE OF RATE-ADAPTIVE SENSOR IN PATIENTS WITH BRADYCARDIA-TACHYCARDIA SYNDROME

A.Sh. Revishvili, K.V. Davtyan, S.N. Krivolapov, S.F. Sokolov, N.N. Lomidze, A.A. Nechepurenko, E.N. Okhotina, S.P. Mikhaylov, E.A. Artyukhina, R.E. Batalov, D.S. Lebedev, I.S. Sagitov, D.N. Khomutinin

Aim: In patients with bradycardia-tachycardia syndrome (BTS), we compared rate-adaptive pacing based on closed loop stimulation (DDD-CLS mode) or driven by an accelerometer sensor (DDDR mode) to test the hypothesis that intrinsic heart rate variability (HRV) parameters at baseline (before pacemaker implantation) can be utilized in the future to pre-select the optimal rate-adaptive mode.

Methods: Baseline 24-hour Holter ECG was recorded in 138 BTS patients screened for the study. The Holter ECG recordings were processed to extract a pre-defined set of HRV parameters in each patient. One month after Cylos/Cylos990 or Evia pacemaker implantation (Biotronik, Berlin, Germany), patients were randomized to the DDDR or DDD-CLS mode for 3 months with crossover. In each mode, atrial tachyarrhythmia (AT) burden was retrieved from the pacemaker memory and analyzed, quality of life (QoL) questionnaire was completed by the patient, and 24-hour Holter ECG was recorded. Six months after randomization, an optimal pacing mode was programmed for another 3 months. The optimal mode was selected by the investigator taking into account patient's decision, cross-checked by the AT burden and QoL data.

Results: A two-step prediction algorithm based on intrinsic HRV parameters (pNN50, SDNN, SDNN iIndex) was retrospectively developed to pre-select patients for either DDD-CLS (a slight majority of cases) or DDDR pacing.

Conclusion: Baseline HRV parameters can help in the decision which rate-adaptive mode, DDD-CLS or DDDR, should optimally be chosen in individual patients.