

## Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий

Д.м.н., проф. А.Л. СЫРКИН, Г.Г. ИВАНОВ, А.С. АКСЕЛЬРОД, Н.А. БУЛАНОВА, В.В. ПОПОВ

### Prediction of antiarrhythmic support efficacy for paroxysmal atrial fibrillation

A.L. SIRKIN, G.G. IVANOV, A.S. AXEL'ROD, N.A. BULANOVA, V.V. POPOV

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Изучена возможность прогнозирования успеха антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной формой мерцания предсердий по длительности фильтрованного зубца Р на электрокардиограмме высокого разрешения. Обследованы 157 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет, из них 105 с пароксизмальной формой фибрилляции (основная группа) и 52 контрольной группы. Для сохранения синусового ритма всем больным основной группы назначали один из препаратов: атенолол, аллапинин, соталол или амиодарон. В случаях, когда профилактика рецидивов фибрилляции была эффективной, на фоне терапии отмечалось статистически значимое снижение длительности фильтрованного зубца Р, независимо от класса используемого антиаритмического препарата. Наибольшее исходное среднее значение длительности фильтрованного зубца Р регистрировалось у пациентов, для которых за период наблюдения не удалось подобрать эффективный антиаритмический препарат ( $135 \pm 5$  мс). При использовании критерия длительность фильтрованного зубца Р  $\geq 135$  мс для прогнозирования неэффективности антиаритмической терапии чувствительность и специфичность метода составили 84 и 68% соответственно. Установлено, что длительность фильтрованного зубца Р может применяться для прогнозирования эффективности поддерживающей антиаритмической терапии. При  $FiP < 135$  мс эффективность поддерживающей антиаритмической терапии выше. Длительность  $FiP \geq 135$  мс после восстановления синусового ритма свидетельствует о невысокой вероятности его удержания.

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия, ЭКГ высокого разрешения, длительность фильтрованного зубца Р.

Duration of filtered P-wave was studied in patients with paroxysmal atrial fibrillation to predict antiarrhythmic support efficacy. 157 patients from 40 to 75 years were investigated. 105 patients with paroxysmal atrial fibrillation formed the main group, 52 patients formed the control group. All patients from the main group received one of the drugs (atenolol, allapinin, sotalol and amiodarone) to maintain sinus rhythm. Statistically significant decrease in duration of filtered P-wave was observed in cases of successful antiarrhythmic treatment regardless of antiarrhythmic drug class. The highest initial mean value of P-wave was observed in cases of ineffective antiarrhythmic treatment ( $135 \pm 5$  ms). Sensitivity and specificity of P-wave criterion  $\geq 135$  ms amounted accordingly 84% and 68%. It is estimated that duration of filtered P-wave can be used for prediction of antiarrhythmic support efficacy.

*Key words:* atrial fibrillation, antiarrhythmic treatment, high resolution ECG, filtered P-wave duration.

Основным видом лечения пациентов с проявляющейся клинически фибрилляцией предсердий (ФП) остается антиаритмическая терапия, в ряде случаев рассматривается возможность хирургического лечения [5]. Однако эффективность антиаритмических препаратов (ААП) во многом зависит от выраженности изменений предсердий, длительности аритмии. При длительных пароксизмах, персистирующей форме ФП многие ААП малоэффективны.

В ряде исследований показано, что длина фильтрованного зубца Р (FiP), регистрируемая с помощью электрокардиограммы высокого разрешения (ЭКГ-ВР) с усреднением кардиоциклов по зубцу Р, позволяет идентифицировать пациентов группы риска развития ФП [8, 10]. Считается, что удлинение FiP на ЭКГ-ВР отражает замед-

ление меж- и внутрипредсердного проведения; это важно для прогноза ФП, поскольку замедление проведения является критическим для инициации аритмий, развивающихся по механизму re-entry [1, 2, 4, 11, 19].

Установлено, что длительность FiP изменяется в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы и на фоне лечения, в том числе антиаритмическими средствами [7, 9, 14, 15]. Есть данные, что при эффективном лечении и сохранении синусового ритма у пациентов происходит укорочение FiP от исходного, тогда как отсутствие динамики или увеличение этого показателя свидетельствуют о худшем прогнозе и вероятности рецидива ФП [14, 17, 24].

Цель нашего исследования состояла в оценке возможности прогнозирования успеха антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной формой ФП (ПФП)

по длительности FiP, а также динамики этого показателя в процессе эффективного и неэффективного лечения.

## Материал и методы

Обследованы 157 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст  $58 \pm 5,1$  года), из которых сформированы 3 группы. В 1-й группе были 105 больных ПФП, в том числе 67 с ПФП на фоне ИБС или факторов риска ее развития, 10 — с идиопатической ПФП, 28 — с ПФП на фоне алкогольной болезни, у которых имелось заключение психиатра о наличии физической и психической алкогольной зависимости. Во 2-ю группу были объединены 30 пациентов с ИБС (документированный инфаркт миокарда в анамнезе или данные коронарографии), без нарушений ритма сердца (по данным анамнеза и результатам 24-часового мониторирования ЭКГ). В 3-ю вошли 22 человека, признанных условно здоровыми на основании данных всех нижеперечисленных исследований: стандартная ЭКГ в покое, нагрузочный тредмил-тест, 24-часовое мониторирование ЭКГ, 24-часовое мониторирование артериального давления, общий и биохимический анализ крови, уровень тиреоидных гормонов в крови.

Диагноз ПФП подтверждали данными ЭКГ и 24-часового мониторирования ЭКГ. Длительность пароксизмов составляла от нескольких минут до суток. По данным анамнеза, частота пароксизмов составляла от 2—3 за сутки до одного за 6 мес. Практически у всех пациентов при 24-часовом мониторировании ЭКГ регистрировались субъективно не ощущаемые, спонтанно купирующиеся пробежки ФП.

Из исследования исключали пациентов с нарушениями проводимости, другими формами наджелудочковых аритмий, синдромами предвозбуждения, признаками синдрома слабости синусового узла, страдающие врожденными или ревматическими пороками сердца, с нарушениями функции щитовидной железы.

ЭКГ-ВР регистрировали с помощью пакета прикладных программ «Компьютерный электрокардиограф «Карди». Снятие и ввод сигнала осуществляли с 3 ортогональных отведений по Франку (X, Y, Z). Кардиоциклы 5-минутного участка ЭКГ подвергали усреднению по зубцу P с помощью цифровых двунаправленных фильтров Баттерворда IV порядка. Уровень шума после усреднения не превышал 0,5 мкВ. Анализировали длительность FiP в миллисекундах как наиболее чувствительный и специфичный критерий данного метода. ЭКГ-ВР регистрировали дважды: сразу после восстановления синусового ритма и на фоне поддерживающей антиаритмической терапии.

Для сохранения синусового ритма больным ПФП назначали атенолол, или аллапинин, или соталол в средних дозах 75—100, 37,5—75 и 80—160 мг/сут соответственно либо амиодарон в дозе 200 мг/сут. Так как целью исследования не являлось сравнение эффективности отдельных ААП, поддерживающую антиаритмическую терапию назначали произвольно в соответствии с клинической ситуацией. На фоне терапии ЭКГ-ВР регистрировали в среднем через 10—12 дней от начала приема амиодарона и через 4—5 дней от начала приема всех остальных ААП. Из 105 больных с ПФП 68 получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Эффективность терапии контролировали посредством 24-часового мониторирования ЭКГ. Отсутствие эпизодов ФП, наджелудочковых парных экстрасистол, пробежек наджелудочковой тахикардии, уменьшение количества наджелудочковых экстрасистол как минимум в 2 раза являлись критериями эффективности терапии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Excel 7.0 и Statistika 6.0. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средние исходные значения длительности FiP у пациентов с ПФП превышали данный показатель у лиц контрольных групп, независимо от фонового заболевания, что отражало высокую готовность к рецидиву ФП (см. таблицу).

Эффективность применяемой терапии составила от 26 до 57%. Наибольшая эффективность была получена при применении атенолола и аллапинина (57 и 48% соответственно). Соталол и амиодарон были эффективны у 26 и 38% больных соответственно.

В случаях, когда кратковременная профилактика рецидивов ФП была эффективной, на фоне терапии отмечалось статистически значимое снижение FiP независимо от класса используемого ААП (с исходных  $134,7 \pm 8,0$  до  $113,8 \pm 1,2$  мс;  $p < 0,05$ ). При неэффективности ААП статистически значимых различий длительности FiP до начала лечения и на его фоне не отмечалось ( $141,8 \pm 0,8$  и  $131,3 \pm 1,5$  соответственно;  $p > 0,05$ ).

Наименьшее среднее значение FiP ( $122 \pm 16$  мс) регистрировалось у тех пациентов с ПФП, которым впоследствии назначался атенолол с хорошим клиническим эффектом. У этих больных исходно наблюдался наименее тяжелый анамнез ПФП: у 5 пациентов этой группы реги-

**Таблица.** Длительность фильтрованного зубца P (FiP) электрокардиограммы высокого разрешения до начала лечения

Группа	Характеристика пациентов	Число	FiP, мс
1-я	ПФП у больных с факторами риска развития ИБС	51	$135,1 \pm 18,1^*$
	ПФП на фоне доказанной ИБС	16	$140,7 \pm 17,0^*$
	Идиопатическая ПФП	10	$125,3 \pm 10,5^*$
	ПФП на фоне алкогольной болезни	28	$139,0 \pm 15,6^*$
2-я	ИБС без нарушений ритма	30	$112,6 \pm 5,6$
3-я	Здоровые лица	22	$102,9 \pm 7,1^{**}$

*Примечание.* ПФП — пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; ИБС — ишемическая болезнь сердца. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ): \* — по сравнению со 2-й и 3-й группами, \*\* — по сравнению со 2-й группой.

стрировались документированные пароксизмы фибрилляции, купирующиеся фармакологической кардиоверсией, у остальных фибрилляция регистрировалась в виде коротких (менее 3 мин) бессимптомных эпизодов при мониторинговании ЭКГ.

Исходные средние значения  $F_iP$  были выше у больных ПФП, для которых последующая терапия антиаритмическим препаратом оказалась неэффективной ( $p < 0,05$ ). Наибольшие исходные средние значения  $F_iP$  ( $\geq 135$  мс) регистрировались у пациентов с ПФП, для которых за период стационарного наблюдения не удалось подобрать эффективный ААП, независимо от класса используемого лекарственного средства. Чувствительность использования критерия  $F_iP \geq 135$  мс для прогнозирования неэффективности антиаритмической терапии составила 84%, специфичность — 68%.

## Обсуждение

В ряде исследований изучалась динамика  $F_iP$  на фоне терапии ААП IA, IC и III классов [3, 7, 15, 20, 21, 22]. Однако сопоставление данных с эффективностью терапии проводилось в сравнительно небольшом количестве работ [3, 7, 21, 22]. Более того, критерий  $F_iP$  для прогнозирования эффективности антиаритмической терапии практически не разрабатывался.

Нами показано, что критерий  $F_iP \geq 135$  обладает чувствительностью 84% и специфичностью 68% в прогнозировании неэффективности антиаритмической терапии. Данный критерий также применяется для прогнозирования риска развития ФП после операций на сердце (чувствительность 50—71%, специфичность 81%) [13, 23].

Известно, что при лечении препаратами IC и III классов отмечается увеличение длительности  $F_iP$  ЭКГ-ВР от исходного либо отсутствие динамики этого показателя [3, 7, 15, 21, 22]. У здоровых добровольцев при введении пропранолола длительность  $F_iP$  увеличивается [9]. Однако реакция на пробу Вальсальвы у здоровых выражалась в увеличении длительности зубца Р стандартной ЭКГ, тогда как у больных с ПФП в фазу нагрузки отмечали уменьшение максимальной длительности зубца Р [6]. Есть данные, что на фоне эффективного лечения  $\beta$ -блокаторами боль-

ных с ПФП, развивающейся при физической нагрузке, происходит уменьшение максимальной длительности и дисперсии зубца Р стандартной ЭКГ [18].

Нами была сделана попытка предложить единые критерии прогнозирования эффективности поддерживающей антиаритмической терапии для больных ПФП на основании кратковременного наблюдения в стационаре, независимо от класса принимаемого препарата. В связи с этим мы не оценивали результаты, полученные для каждого из применяемых нами препаратов отдельно. Учитывая перечисленные эффекты ААП, можно было бы ожидать отсутствие динамики  $F_iP$  либо увеличение его средних значений у больных с их эффективным применением, в основном за счет влияния препаратов IC и III классов. Однако на фоне эффективной терапии средние значения  $F_iP$  по полученным нами данным уменьшались.

Можно предположить, что укорочение длительности  $F_iP$  у больных с эффектом от антиаритмической терапии в нашем исследовании происходило за счет принимавших атенолол. Кроме того, блокаторы рецепторов ангиотензина II влияют на электрическое ремоделирование в предсердиях, предотвращая укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий [16]. Есть данные, что на фоне лечения лозартаном и кандесартаном больных с ПФП происходило укорочение  $F_iP$  ЭКГ-ВР [14, 17]. Ввиду того что более 50% пациентов с ПФП в нашем исследовании получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, возможно, их эффекты отчасти привели к данной динамике показателя  $F_iP$ .

## Выводы

1. Длительность фильтрованного зубца Р ЭКГ-ВР может применяться для прогнозирования эффективности поддерживающей антиаритмической терапии.
2. При значении  $F_iP < 135$  мс до начала лечения эффективность поддерживающей антиаритмической терапии выше. Длительность  $F_iP \geq 135$  мс после восстановления синусового ритма говорит о невысокой вероятности его поддержания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сандриков В.А. и др. Использование метода электрокардиографии высокого разрешения при анализе зубца Р ЭКГ. Кардиология 1994; 5—6: 26—31.
2. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Простакова Т.С. и др. Поздние потенциалы и спектрально-временное картирование предсердного зубца Р у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. Кардиология 1996; 11: 43—48.
3. Истомина Т.А., Говиша Ю.А., Воронин И.А. и др. Роль электрокардиографии высокого разрешения в оценке эффективности антиаритмических препаратов IA и III классов у больных пароксизмальной формой мерцания-трепетания предсердий. Кардиология 1999; 11: 31—33.
4. Простакова Т.С., Акашева Д.У., Иванов Г.Г. и др. Поздние потенциалы предсердий. Кардиология 1996; 11: 95—101.
5. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation — executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Eur Heart J 2006; 27: 1979—2030.
6. Altunkeser B.B., Özdemir K., Gök H. et al. The effect of valsalva maneuver on P wave in 12-lead surface electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Angiology 2002; 53: 443—449.
7. Banasiak W., Telichowski A., Anker S.D. et al. Effects of amiodarone on the P-wave triggered signal-averaged electrocardiogram in patients with paroxysmal atrial fibrillation and coronary artery disease. Am J Cardiol 1999; 83: 112—114.
8. Budeus M., Hennesdorf M., Perings S. et al. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation of high-risk patients after coronary by-

- pass grafting: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, randomized study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1584—1591.
9. *Cheema A.N., Ahmed M.W., Kadish A.H. et al.* Effects of autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P wave duration. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 497—502.
  10. *Darbar D., Hardy A., Haines J.L. et al.* Prolonged signal-averaged P-wave duration as an intermediate phenotype for familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1083—1089.
  11. *Fukunami M., Yamada T., Ohmoni M. et al.* Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave triggered signal-averaged electrocardiogram. *Circulation* 1991; 83: 162—169.
  12. *Gondo N., Kumagai K., Matsuo K. et al.* The best criterion for discrimination between patients with and without paroxysmal atrial fibrillation on signal — averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1995; 75: 93—95.
  13. *Hayashida N., Shojima T., Yokokura Y. et al.* P-wave signal-averaged electrocardiogram for predicting atrial arrhythmia after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 859—864.
  14. *Hegbom F., Tveit A., Grundvold I. et al.* Effects of angiotensin receptor blockade on serial P-wave signal-averaged electrocardiograms after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11: 1301—1307.
  15. *Kubara I., Ikeda H., Hiraki T. et al.* Dispersion of filtered P wave duration by P wave signal-averaged ECG mapping system: its usefulness for determining efficacy of disopyramide on paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 5: 670—679.
  16. *Nakashima H., Kumagai K., Urata H. et al.* Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612—2617.
  17. *Nomura M., Kawano T., Nakayasu K. et al.* The effects of losartan on signal-averaged P wave in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2008; 126: 1: 21—27.
  18. *Ozdemir O., Soyulu M., Demir A.D. et al.* P-wave durations in patients experiencing atrial fibrillation during exercise testing. *Angiology* 2007; 58: 97—101.
  19. *Stafford P.J., Turner I., Vincent R.* Quantitative analysis of signal — averaged P — waves in idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1991; 68: 751—755.
  20. *Stafford P.J., Cooper J., de Bono D.P. et al.* Effect of low dose sotalol on the signal averaged P wave in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1995; 74: 636—640.
  21. *Telichowski A., Banasiak W., Ponikowski P. et al.* Effect of propafenone hydrochloride on atrial signal-averaged ECG in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pol Arch Med Wewn* 1995; 94: 2: 132—143.
  22. *Telichowski A., Banasiak W., Wiech K. et al.* The effect of sotalol hydrochloride therapy on atrial signal-averaged ECG in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pol Merkur Lekarski* 1996; 1: 5: 303—309.
  23. *Tuzcu V., Ozkan B., Sullivan N. et al.* P wave signal-averaged electrocardiogram as a new marker for atrial tachyarrhythmias in post-operative fontan patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 602—607.
  24. *Van Beeumen K., Houben R., Tavernier R. et al.* Changes in P-wave area and P-wave duration after circumferential pulmonary vein isolation. *Europace* 2010; (2010) eup410v1.

Поступила 10.06.10