Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской федерации

*На правах рукописи*

Смирнов Василий Николаевич

# Динамика электрофизиологических свойств проводящей системы сердца в условиях постоянной электрокардиостимуляции и метаболической терапии

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия
3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**
доктор медицинских наук, профессор
Староверов Илья Николаевич;
доктор медицинских наук, профессор
Ильин Михаил Витальевич

Ярославль – 2024

# ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ..... 18
1.1. Современное состояние проблемы диагностики и хирургического лечения пациентов с брадиаритмиями..... 18
1.2. Синдром слабости синусового узла..... 20
1.3. Атриовентрикулярная блокада..... 22
1.4. Ведение пациентов с брадиаритмией..... 26
1.5. Способы имплантации правожелудочкового эндокардиального электрода.. 33
1.6. Применение триметазидина дигидрохлорида при постоянной электрокардиостимуляции..... 34
1.7. Резюме..... 37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 39
2.1. Клиническая характеристика пациентов..... 39
2.2. Методы исследования..... 50
2.2.1. Электрокардиография..... 51
2.2.2. Программирование системы ЭКС..... 52
2.2.3. Методы, используемые для оценки качества жизни..... 52
2.3. Статистическая обработка данных..... 55
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИВАЕМЫХ МЕТОДОВ ИМПЛАНТАЦИИ ЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ЭЛЕКТРОДОВ: ПАРАГИСЕАЛЬНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ И СТИМУЛЯЦИЯ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ..... 56
3.1. Варианты имплантации эндокардиального правожелудочкового электрода..... 56
3.2. Клиническая характеристика пациентов сравниваемых групп..... 60
3.3. Сравнение результатов воздействия разных методик имплантации

эндокардиального желудочкового электрода на различные интраоперационные и послеоперационные показатели…… 62
3.4. Имплантация двухкамерной системы электрокардиостимуляции у исследуемых пациентов…...……...…… 66
3.5. Резюме...…….. 70
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ПОСТОЯННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ НА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА, ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И ОБЩЕГО КОЛИЧЕСТВА ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА… 72
4.1. Воздействие постоянной электростимуляции на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца……. 72
4.2. Зависимость переносимости физической нагрузки от воздействия постоянной электрокардиостимуляции…… 74
4.3. Воздействие постоянной электрокардиостимуляции на средний процент пароксизмов фибрилляции предсердий……. 76
4.4. Резюме...…… 77
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЛИЯНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА НА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СИНОАТРИАЛЬНОГО И АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО УЗЛА В УСЛОВИЯХ ПОСТОЯННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА …… 79
5.1. Влияние триметазидина дигидрохлорида на электрофизиологические свойства синоатриального узла в условиях постоянной электрокардиостимуляции……..... 79

5.1.1. Влияние триметазидина дигидрохлорида на электрофизиологические свойства атриовентрикулярного узла в условиях постоянной электрокардиостимуляции……. 91
5.1.2. Влияние триметазидина дигидрохлорида на ретроградную атриовентрикулярную проводимость в условиях постоянной электрокардиостимуляции ……..... 99
5.2. Воздействие триметазидина дигидрохлорида на интервал PQ у пациентов с СССУ и АВ-блокадой 2 степени в условиях постоянной электрокардиостимуляции……..... 103
5.3. Влияние метаболической терапии на средний процент пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов после хирургического лечения имплантации постоянной двухкамерной системы ЭКС……. 106
5.4. Воздействие метаболической терапии и постоянной электрокардиостимуляции на фракцию выброса левого желудочка……..... 108
5.5. Влияние метаболической терапии и постоянной электрокардиостимуляции на дистанцию ходьбы ……..... 109
5.6. Влияние триметазидина дигидрохлорида и постоянной электрокардиостимуляции на количество пройденных лестничных пролетов…… 111
5.7. Оценка качества жизни пациентов под воздействием метаболической терапии с применением триметазидина дигидрохлорида..... 113
5.8. Оценка осложнений и нежелательных реакций при приеме триметазидина дигидрохлорида ..……... 117
5.9. Резюме ...……... 118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..... 120
ВЫВОДЫ……..... 133

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ……..... 135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…….. 136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..……..... 138

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность исследования

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смерти всех категорий взрослого населения. По данным Росстата болезни системы кровообращения составляют половину всех причин смертности за последние несколько лет в Российской Федерации (РФ) [84]. По статистическим данным каждый третий кардиологический больной в России страдает нарушениями ритма сердца, что составляет 16,7 млн. человек [13, 83].

Нарушения сердечного ритма остаются одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии из-за их вариабельности и связанных с ними диагностических трудностей, о чем свидетельствуют многочисленные научные исследования и опубликованные работы отечественных и зарубежных ученых [83, 182, 109, 178].

Среди большого количества нарушений сердечного ритма особое место занимают брадиаритмии (БА), приводящие нередко к развитию тяжелой сердечной недостаточности и внезапной смерти [75].

Основными причинами БА являются нарушение функций синоатриального узла и атриовентрикулярные блокады различной степени.

Наиболее распространенным среди нарушений функции синоатриального узла является синдром слабости синусового узла (СССУ) [25, 77]. В подавляющем большинстве случаев данный синдром является приобретенным и лишь в редких случаях – врожденным. В его основе лежат дегенеративные изменения в синусопредсердной области, обусловленные различными причинами (ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, артериальная гипертензия, метастазы опухолей, инфекции и другие) [27].

Частота выявления дисфункции синусового узла (ДСУ) растет с возрастом, но в группе старше 50 лет она составляет всего 5/3000 (0,17‰). На долю ДСУ приходится около половины всех имплантаций ЭКС, но число имплантаций неадекватно оценивает частоту симптоматичных случаев ДСУ [19].

Существуют данные о том, что этим заболеванием в США страдает 0,05% населения, и частота его составляет 3 случая на 5000 пациентов старше 50 лет. [87]. По имеющимся сведениям, женщины и мужчины заболевают СССУ одинаково [31]. Данная патология может встречаться в любой возрастной группе, включая взрослых, подростков и детей [20, 33, 77].

Развитие недостаточности и декомпенсации кровообращения при дисфункции синусового узла [60] связано с увеличением смертности на 30,0% в течение 19,4 месяцев [31, 41].

Атриовентрикулярные блокады (АВ-блокады) являются проявлением патологии определенного уровня АВ-проводящей системы. В основе электрофизиологии АВ-блокады может быть изменение силы электрического стимула потенциала действия в возбужденном участке, электрического ответа соседнего, не возбудившегося участка, межклеточного электротонического взаимодействия, пассивных свойств клеточной мембраны, анатомических особенностей строения волокон [170]. Распространенность нарушений АВ проведения считается невысокой, она встречается у 0,45-2,0% людей и ее частота имеет тенденцию к увеличению с возрастом человека [47]. Данные по эпидемиологии АВ-блокад сегодня представлены максимально полно, только для отдельных типов АВ-блокад или состояний, при которых они развиваются.

Так, например, АВ-блокада I степени на электрокардиограмме (ЭКГ) у здоровых детей встречается от 0,6 до 8,0% случаев, у молодых взрослых – в 4,0-6,0%, тогда как при проведении суточного ЭКГ мониторирования гораздо чаще − до 10,0-22,0% [49,51]. Постоянная форма АВ-блокады I степени у взрослых старше 20

лет встречается не чаще 1,0%, после 50 лет возрастает до 5,0% и более, а у лиц старше 65 лет может достигать 30,0%. Частота возникновения приобретенной далеко зашедшей АВ-блокады II и III степеней оценивается в 200 случаев на один миллион в год, врожденной полной блокады — 1/20000 новорожденных. АВ-блокада, ассоциированная с хирургическим вмешательством, является одним из частых осложнений операции (от 2,0% до 6,0%) [12, 53, 147, 169].

До внедрения в клиническую практику методов электрической кардиостимуляции (ЭКС) сердца ежегодная смертность у больных с приобретенной полной предсердно-желудочковой блокадой превышала 50,0% [7, 65].

В Российской Федерации ежегодно количество имплантируемых антиаритмических устройств возрастает на 10,0% [16] и на данный момент достигает около 50 тысяч [14, 15]. Большую часть составляют двухкамерные стимуляторы [1]. Доля имплантации двухкамерных аппаратов в Европе составляет 60,0-70,0% [77]. Данный вид стимуляции позволяет сохранить электрофизиологическую предсердно-желудочковую синхронизацию. Импульс передается от предсердий к желудочкам естественным путем по аналогии с задержкой распространения возбуждения по атриовентрикулярному узлу здорового человека.

Аномальная активация желудочков при стимуляции правого желудочка, как и при блокаде левой ножки пучка Гиса, ведет к снижению функции левого желудочка (ЛЖ) и его структурным изменениям, которые являются следствием возникновения электрической и механической диссинхронии миокарда [178]. В основе правожелудочковой стимуляции лежит уменьшение прироста систолического утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП) и увеличение диастолического давления в полости ЛЖ. В течение сокращения ЛЖ может наблюдаться уменьшение механической работы МЖП с увеличением нагрузки в области свободной стенки ЛЖ, что приводит к ее гипертрофии [181].

У пациентов с желудочковой стимуляцией более 50,0% частота

зарегистрированных случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смерти на 25,0% выше, чем в группе с частотой желудочковой стимуляции менее 50,0% в течение 4 лет наблюдения [81]. Поэтому интервал задержки необходимо формировать таким образом, чтобы снизить процент правожелудочковой стимуляции. Это сохраняет фракцию выброса ЛЖ, снижает риск развития ХСН, увеличивает функциональные возможности пациента и уменьшает риск развития фибрилляции предсердий.

С другой стороны, предельное увеличение АВ-задержки ведет к развитию пейсмекерного синдрома. Ухудшается функция кровообращения, наблюдается одышка, недостаточная толерантность к физической нагрузке, головокружение, синкопальные состояния.

Необходимо отметить, что однокамерная предсердная стимуляция ассоциирована с большей частотой развития пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП) при двукратном увеличении частоты реопераций по поводу замены системы электрокардиостимуляции [49].

Многие пациенты, которым имплантируется ЭКС, уже имеют сопутствующую кардиологическую патологию (ИБС, ХСН, аритмии). Все эти заболевания требуют приема препаратов, которые также усугубляют активность синусового узла и АВ-проведение (бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты и т.д.).

Фармакологические антиаритмические препараты при гемодинамически значимых брадисистолических формах нарушений ритма сердца (НРС) и проводимости в большинстве случаев неэффективны [64, 65]. При хронических брадикардиях и нарушениях проводимости хирургическое лечение, а именно имплантация постоянной системы ЭКС, является золотым стандартом лечения [19].

Однако влияние постоянной электрокардиостимуляции во время операции, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца изучено мало. Данные об эффективности

метаболической терапии с использованием триметазидина дигидрохлорида (ТД) в отношении электрофизиологических параметров в доступной литературе отсутствуют. Также сохраняет актуальность изучение вопроса о воздействии данного препарата на активность синоатриального и атриовентрикулярного узлов.

## Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день проведено большое количество исследований, посвященных хирургическому лечению БА. Однако, как в отечественной, так и зарубежной литературе, влияния триметазидина дигидрохлорида на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца у пациентов с системами постоянной электрокардиостимуляции до сих пор не изучено. Более того, отсутствуют данные по исследованию воздействия постоянной электрокардиостимуляции на переносимость физической нагрузки, количество пароксизмов фибрилляции предсердий и процент собственных желудочковых комплексов в зависимости от области имплантации эндокардиального желудочкового электрода. До сих пор выбор в пользу какой-либо области имплантации эндокардиального желудочкового электрода остается за предпочтением хирурга**.**

Неопределенным остается вопрос о влиянии предсердной стимуляции на течение фибрилляции предсердий на фоне приема триметазидина дигидрохлорида. В исследовании И.Е. Лифанова, было продемонстрировано, что предсердная стимуляция ассоциирована с большей частотой развития пароксизмальной формы фибрилляции предсердий [49].

Аналогичная картина наблюдается в вопросе о воздействии желудочковой стимуляции на количество пароксизмов фибрилляции предсердий. В исследовании D.Z. Uslan продемонстрировано, что это является следствием аномальной активации

желудочков при его стимуляции, снижению функции левого желудочка и его структурным изменениям, которые являются следствием возникновения электрической и механической диссинхронии миокарда [178].

Однако, отсутствуют данные о действии предсердной и желудочковой стимуляции на фоне приема триметазидина на количество пароксизмов фибрилляции предсердий.

Воздействия постоянной электрокардиостимуляции во время операции, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца изучено мало. Данные об эффективности влияния метаболической терапии с использованием триметазидина дигидрохлорида на электрофизиологические параметры в доступной литературе отсутствуют. Также сохраняет актуальность изучение вопроса действия данного препарата на активность синоатриального и атриовентрикулярного узлов.

Все вышеперечисленное диктует необходимость проведения исследований в данной области, поиска оптимальной тактики лечения, пред– и послеоперационного ведения пациентов с наличием синоатриальной и атриовентрикулярной блокадами после имплантации постоянной системы электрокардиостимуляции.

## Цель исследования

Определить степень влияния постоянной электрокардиостимуляции на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца и количество послеоперационных осложнений в зависимости от области имплантации эндокардиального правожелудочкового электрода у пациентов с брадиаритмиями под влиянием триметазидина дигидрохлорида

## Задачи исследования

1. Исследовать изменения переносимости физической нагрузки, процента собственных желудочковых комплексов и среднего процента пароксизмов фибрилляции предсердий в зависимости от области имплантации эндокардиального желудочкового электрода – средняя треть межжелудочковой перегородки или парагисеальная область у пациентов после имплантации двухкамерной системы электрокардиостимуляции.

2. Изучить количество послеоперационных осложнений в зависимости от выбора области имплантации эндокардиального желудочкового электрода – средняя треть межжелудочковой перегородки или парагисеальная область у пациентов после имплантации двухкамерной системы электрокардиостимуляции.

3. Оценить продолжительность пребывания в стационаре и длительность оперативного лечения в зависимости от выбора области имплантации эндокардиального желудочкового электрода – средняя треть межжелудочковой перегородки или парагисеальная область.

4. Определить изменения активности синусового и атриовентрикулярного узлов, переносимости физической нагрузки и процента пароксизмов фибрилляции предсердий на фоне двухкамерной постоянной ЭКС.

5. Выявить особенности изменений активности синусового и атриовентрикулярного узлов, среднего процента собственных предсердных и желудочковых комплексов, показателей качества жизни и переносимости физической нагрузки, выявить нежелательные реакции у пациентов с имплантированными двухкамерными электрокардиостимуляторами и с применением триметазидина дигидрохлорида.

6. Исследовать изменение клинических и электрофизиологических показателей на фоне комплексной терапии, в том числе с применением

триметазидина дигидрохлорида, при постоянной электрокардиостимуляции.

## Методология и методы исследования

Исследование основано на анализе результатов обследования и лечения 504 пациентов с брадиаритмиями различного генеза, находившихся в стационаре и в дальнейшем наблюдавшихся амбулаторно в 2016 – 2022 гг. В ходе работы были сформулированы критерии включения и разработан лечебно-диагностический алгоритм, основанный на данных клинического осмотра, сбора жалоб, анамнеза, данных ЭКГ и ЭХО КГ, данных программирования системы ЭКС, шкалы SF-36. Основными критериями оценки степени влияния постоянной электрокардиостимуляции и метаболической терапии: активность синоатриального и атриовентрикулярного узлов, количество пароксизмов фибрилляции предсердий, переносимость физической нагрузки.

Сбор анамнеза, проведение инструментальных методов исследования, статистический анализ полученных результатов проведены согласно принципам доказательной медицины.

## Научная новизна

1. Впервые на основании анализа атриовентрикулярной и вентрикулоатриальной проводимости, активности синусового узла, процента предсердной и желудочковой стимуляции определена степень влияния постоянной двухкамерной электрокардиостимуляции на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца.

2. Впервые на основании анализа атриовентрикулярной и вентрикулоатриальной проводимости, активности синусового узла, процента предсердной и желудочковой стимуляции определена эффективность влияния

метаболической терапии с использованием триметазидина дигидрохлорида в условиях постоянной двухкамерной электрокардиостимуляции на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца.

3. Доказано, что применение триметазидина дигидрохлорида у больных с имплантированными двухкамерными ЭКС по поводу брадиаритмии улучшает переносимость физической нагрузки и психологическое здоровье.

4. Доказано, что применение триметазидина дигидрохлорида у больных с имплантированными двухкамерными ЭКС по поводу брадиаритмии уменьшает общее количество пароксизмов фибрилляции предсердий.

## Практическая и теоретическая значимость

1. На основании анализа клинического материала определено влияние постоянной электрокардиостимуляции на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца, что облегчает выбор настроек параметров ЭКС.

2. На основании анализа полученных данных определено положительное влияние триметазидина дигидрохлорида на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца в условиях постоянной ЭКС.

3. Обоснована необходимость приема триметазидина дигидрохлорида у пациентов с имплантированными ЭКС по поводу брадиаритмии.

4. Обоснована необходимость приема триметазидина дигидрохлорида у пациентов с имплантированными ЭКС по поводу брадиаритмии с целью уменьшения общего количества пароксизмов фибрилляции предсердий.

## Положения, выносимые на защиту

1. Стимуляция средней трети межжелудочковой перегородки имеет преимущества перед парагисеальной стимуляцией в виде уменьшения времени

операции и количества послеоперационных осложнений.

2. Двухкамерная ЭКС не оказывает влияния на активность синусового и атриовентрикулярного узлов как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

3. Увеличение общего количества желудочковой стимуляции у пациентов с двухкамерным ЭКС ведет к ухудшению переносимости физической нагрузки.

4. Назначение триметазидина дигидрохлорида начинает оказывать положительное влияние на активность синоатриального и атриовентрикулярного узлов уже через 6-8 часов после приема и достигает максимального эффекта спустя 3 недели после имплантации двухкамерной системы ЭКС.

5. Положительный эффект триметазидина дигидрохлорида сохраняется в течение всего периода наблюдения и полностью нивелируется спустя 3-4 недели после его отмены. Использование триметазидина дигидрохлорида не сопровождается побочными эффектами.

6. Бета-адреноблокаторы и антиаритмические препараты отрицательно влияют на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца, но назначение метаболической терапии нивелирует это влияние.

7. Постоянная двухкамерная электрокардиостимуляция и прием триметазидина дигидрохлорида статистически значимо уменьшает интервал PQ и никак не изменяет фракцию выброса левого желудочка (по Симпсону).

8. Использование метаболической терапии на фоне электрокардиостимуляции улучшает переносимость физической нагрузки, улучшает показатель физического функционирования и психологического компонента здоровья.

9. Применение триметазидина дигидрохлорида в составе комплексной терапии на фоне электрокардиостимуляции у пациентов с синдромом слабости синусового узла уменьшает общее количество пароксизмов фибрилляции

предсердий.

## Степень достоверности и апробация результатов

Проведенное диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, протокол № 41 от 22 октября 2020 года.

Комиссия по проверке первичной документации по диссертационной работе констатировала четкость оформления и регистрацию всех исследований в установленном порядке. Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью регистрации первичной документации. Объем клинического материала, использованные методы, убедительность изложения, наглядность презентации позволяют считать выводы и научные положения автора достоверными.

## Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, подготовлен обзор литературы, проведен выбор методик, отвечающих цели и задачам работы, статистическая обработка полученных данных. Соискатель принимал личное участие в организации клинического обследования пациентов, участвовал в качестве оперирующего хирурга и ассистента при выполнении оперативного вмешательства, осуществлял ведение пациентов в послеоперационном периоде. Самостоятельно выполнен сбор, анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций для дальнейшего практического использования и внедрения их в образовательную и диагностическую деятельность. По выполненной работе лично подготовлены публикации в научных журналах, тезисы докладов на научно-практических конференциях и в сборниках

научных трудов.

## Публикации по теме исследования

По теме исследования опубликовано 7 научных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе 2 – в журнале, входящем в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus.

Результаты исследования представлены на VI Всероссийской с международным участием студенческой научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы студенческой медицинской науки и образования» (Рязань, 2020); XXIV Ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно – сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России (Москва, 2021); IX Всероссийском съезде аритмологов (Санкт-Петербург, 2021); XXV Ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России с конференцией молодых ученых (Москва, 2022); IV Санкт-Петербургском аритмологическом форуме (Санкт-Петербург, 2022); Кардиостим 2023 – Международный конгресс по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца (Санкт-Петербург, 2023).

## Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 166 страницах, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Содержит 40 таблиц и 3 рисунка. Библиографический указатель включает 200 источников (89 отечественных и 111 иностранных).

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Современное состояние проблемы диагностики и хирургического лечения пациентов с брадиаритмиями

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смертности у всех категорий взрослого населения не только в Российской Федерации, но и за рубежом. По данным Росстата, болезни системы кровообращения составляют половину от всех причин смертности за последние несколько лет в Российской Федерации [7, 84].

По статистическим данным каждый третий кардиологический больной в России страдает нарушениями ритма сердца, что составляет 16,7 миллионов человек [43, 83]. Нарушения сердечного ритма остаются одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии из-за их вариабельности и связанных с ними диагностических трудностей, о чем свидетельствуют многочисленные научные исследования и опубликованные работы отечественных и зарубежных ученых [83, 182, 109, 178]. Среди большого количества нарушений сердечного ритма особое место занимают БА, приводящие нередко к развитию тяжелой сердечной недостаточности и внезапной смерти [75].

Причины БА могут быть врожденные и приобретенные. Врожденные БА, как правило, диагностируются и лечатся в детском возрасте [59]. В основе лежит нарушение эмбрионального развития проводящей системы сердца (ПСС) [54]. Количество взрослых пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) в мире за последнее десятилетие увеличилось на 60,0% [95]. Аритмии и ХСН являются наиболее распространенными и взаимосвязанными осложнениями у данной категории лиц.

Причинами БА у больных с ВПС являются врожденные аномалии развития ПСС, ее повреждение при хирургической коррекции пороков, а также сочетание

этих двух факторов [199]. Известно, что в случае с некоторыми пороками, аритмии являются «отражением» структурной аномалии сердца, в то время как для других пациентов нарушения ритма сердца представляют собой приобретенное состояние, связанное с «уникальным» аритмогенным субстратом миокарда, созданным объемными послеоперационными рубцами, длительной гипоксией или значительными объемными перегрузками полостей сердца [152].

Причины приобретенных БА можно разделить на обратимые, что может быть обусловлено влиянием лекарственных препаратов или нейрокардиальными рефлекторными факторами, а также обратимые БА после хирургических вмешательств на сердце. Необратимые причины могут быть обусловлены инфекционными, воспалительными, дегенеративными или ишемическими изменениями [19, 11]. Также аритмии могут развиваться при чрезмерной физической нагрузке, занятиях спортом, во время сна, приема пищи, во время беременности [46, 51, 36, 92, 145, 161].

Среди этиологических факторов, которые приводят к развитию хронических БА, одно из ведущих мест занимает ИБС (от 36,0 до 73,3%), что отмечалось многими авторами [2, 49, 56, 83]. Хронические БА являются серьезным состоянием, которое возникает в большинстве случаев с симптомами ишемии головного мозга и сердечной недостаточности: это синдром слабости синусового узла и АВ-блокады III степени.

Клинические проявления БА разнообразны и часто неспецифичны. Может быть бессимптомное течение. В клинической картине БА выделяют две основные группы симптомов: церебральные и кардиальные. Постоянные и длительно существующие БА могут проявляться усталостью, повышенной утомляемостью, вялостью, апатией, снижением умственных способностей. Наиболее ярко проявляются последствия гипоперфузии головного мозга. Могут возникать внезапные головокружения, спутанность сознания, в более тяжелых случаях —

пресинкопальные и синкопальные состояния. БА могут приводить также к усугублению течения стенокардии, артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности. Нередко наблюдается снижение толерантности к физическим нагрузкам с обычными в этих случаях проявлениями в виде быстрой усталости и одышки [180, 184]. Самым опасным для жизни является синдром Морганьи-Адамса-Стокса (MAS), впервые описанный еще в 19 веке [43, 83].

## 1.2. Синдром слабости синусового узла

Дисфункция синусового узла (ДСУ) – это генерализованное нарушение автоматизма синоатриального узла (СУ), которое может быть обусловлено внутренними или внешними воздействиями, вызывающими снижение его функции водителя ритма сердца [78, 120]. Наиболее распространенным среди нарушений функции СУ является синдром слабости синусового узла (СССУ) [30, 47, 77]. Это одно из часто встречающихся нарушений процесса формирования ритма сердца, является наиболее полиморфным, протекающим под различными «клиническими масками», трудным для диагностики нарушением ритма сердца, сопряженным с риском развития синкопальных состояний и внезапной сердечной смертью.

Важнейшей внутренней причиной ДСУ является замещение ткани синусо-предсердного узла фиброзной и/или жировой тканью, причем дегенеративный процесс обычно распространяется на перинодальную зону, миокард предсердий и предсердно-желудочковый узел.

СССУ – это сочетание клинических и электрокардиографических признаков, отражающих структурные повреждения синоатриального (СА) узла, его неспособность нормально выполнять функцию водителя ритма сердца и(или) обеспечивать регулярное проведение автоматических импульсов к предсердиям. Это дисфункция синусового узла органической природы. К СССУ относятся: 1)

постоянная синусовая брадикардия с ЧСС ≤ 45-50 уд/мин; 2) повторяющаяся СА-блокада, или блокада выхода из СА-узла (синусовые паузы ≥ 2-2,5 с); 3) остановка (отказ) СА-узла (синусовые паузы ≥ 2-2,5 с); 4) медленное и нестойкое восстановление функции СА-узла после кардиоверсии, а также после спонтанного прекращения приступа суправентрикулярной тахикардии; 5) синдром бради-, тахикардии [70].

Этиология СССУ многообразна. Одной из самых частых причин возникновения ДСУ является хроническая ИБС. Также в происхождении данной патологии немаловажное значение имеют заболевания миокарда предсердий (правого предсердия) с вовлечением СУ. К ним относятся инфильтративные процессы, замещение мышечных волокон жировой или фиброзной тканью, болезни соединительной ткани, некоторые инфекционные заболевания. У людей пожилого возраста заболевания СУ могут быть связаны со склеродегенеративными (не ишемическими) изменениями. Достаточно широко распространены регуляторные дисфункции синусового узла, которые проявляются синусовой БА, синоатриальными блокадами и остановкой СУ. Промежуточное положение между органическими и регуляторными занимают дисфункции СА-узла лекарственного или экзогенно-токсического происхождения [71].

Распространенность ДСУ не может быть оценена адекватно из-за невозможности учета бессимптомных случаев и трудности диагностики патологической БА в популяционных исследованиях. Частота выявления ДСУ растет с возрастом, но в группе старше 50 лет она составляет всего 5/3000 (0,17‰). На долю ДСУ приходится около половины всех имплантаций ЭКС, но число имплантаций неадекватно оценивает частоту симптоматичных случаев ДСУ [27].

Существуют данные о том, что данным заболеванием в США страдает 0,05% населения [173, 178], и частота его составляет 3 случая на 5000 пациентов старше 50 лет [87]. По имеющимся сведениям, женщины и мужчины заболевают СССУ

одинаково [31]. Данная патология может встречаться в любой возрастной группе, включая взрослых, подростков и детей [20, 33, 77].

Развитие недостаточности и декомпенсации кровообращения при ДСУ [60] связано с увеличением смертности на 30,0% в течение 19,4 месяцев [31, 41].

Важными критериями СССУ являются эпизоды синусовой брадикардии с частотой менее 50 ударов в 1 минуту, а еще более надежно – менее 40 ударов в 1 минуту [76]. Наиболее значимым признаком в оценке функции СУ является величина синусовых пауз [37]. Так, при продолжительности пауз более 1600 мс имеется нарушение функции СУ, а отсутствие пауз, превышающих 1500 мс, характерно для нормальной функции СУ. По данным М.С. Кушаковского [46], критерием СССУ является длительность синусовых пауз более 2000-2500 мс.

### 1.3. Атриовентрикулярная блокада

Атриовентрикулярные блокады являются проявлением патологии определенного уровня АВ-проводящей системы. От диагностической верификации уровня АВ-проводимости зависят рациональность терапии и прогноз АВ-блокады. В зависимости от степени поражения АВ-блокады делят: I степень – замедление проведения импульса от предсердий к желудочкам: удлинение интервала PQ > 200 мс, комплекс QRS обычно узкий, соотношение P и QRS равно 1:1. II степень. Тип Мобитц-1: прогрессивное удлинение интервала PQ с последующим «выпадением» комплекса QRS (периодика Самойлова-Венкебаха), комплексы QRS, соотношение P и QRS > 1. Тип Мобитц-2: «выпадение» комплекса QRS при стабильном интервале PQ, чаще узкие комплексы QRS, соотношение P и QRS > 1, может быть 2:1, 3:1 и т.д. III степень. Полная АВ-блокада (предсердные стимулы не проводятся на желудочки), зубцы P и QRS регулярные, отмечается полная диссоциация возбуждения предсердий и желудочков. Ни один P-зубец не связан с комплексом

QRS, частота Р больше частоты QRS.

АВ-блокада I степени обычно не проявляется клинической симптоматикой [193]. АВ-блокады II и III степени относительно редко не имеют клинических проявлений. При них возникает общая слабость, одышка, предобморочные и обморочные состояния. Имеются спорные условия, определяющие показания к имплантации ЭКС (II класс показаний — противоречивые мнения о лечебной эффективности): бессимптомная АВ блокада 2-й степени Мобитц 1, 2, АВ блокада 1-й степени с дисфункцией левого желудочка, дисфункция синусного узла без симптоматики [160]. Часто у пациентов с приобретенной АВ-блокадой выявляется диастолическая дисфункция ЛЖ, в том числе и без признаков нарушения систолической функции, у этих больных недостаточность кровообращения обусловлена нарушением процессов расслабления и наполнения ЛЖ [17].

Основной причиной медленно прогрессирующей АВ-блокады являются дегенеративно-склеротические изменения внутрижелудочковой проводящей системы (болезнь Ленегра) или фиброз и кальцификация проводящих структур, исходящих из соединительнотканного каркаса сердца (болезнь Лева). Это врожденное первичное электрическое заболевание, появление которого не связано с другой патологией сердца. При пороках аортального и митрального клапанов фиброз и кальцификация клапанных колец могут распространяться на проводящую систему сердца и, соответственно, явиться причиной нарушения проводимости. При ишемической болезни сердца поражение АВ-блокада происходит как в результате инфаркта миокарда, так и под влиянием хронической ишемии миокарда. Дегенеративному процессу способствуют возрастной фактор и артериолосклероз, сопутствующий артериальной гипертонии.

При врожденных АВ-блокадах имеются 4 варианта патологии: отсутствие связи миокарда предсердий с АВ-узлом, прерывание связи между АВ-узлом и пучком Гиса на уровне пенетрирующего отдела пучка, прерывание целостности

проводящей системы на уровне ветвления ножек пучка Гиса и ненормальное формирование с прерыванием пучка Гиса. Прерывания представляют собой фиброзное и жировое, возможно с кальцификатами, замещение специализированной ткани проводящей системы сердца.

На проведение импульсов по АВ-узлу также оказывает существенное влияние автономная нервная система: парасимпатическая система угнетает проведение по узлу, не влияя на внутрипредсердную и внутрижелудочковую проводимость, а симпатическая система улучшает проведение по АВ-узлу и за счет укорочения рефрактерного периода, улучшает проведение по системе Гиса-Пуркинье.

При поражении проводящей системы сердца парасимпатические влияния проявляются в более выраженной форме, а симпатические оказываются не в состоянии улучшить проведение. Кроме этого, важную роль играет сама частота следования импульсов: пропускная способность АВ-узла снижается при его поражении. При вовлечении в патологический процесс внутрижелудочковой проводящей системы сердца, минимальные изменения частоты импульсации способны приводить к блокаде проведения: при критическом уреежении ритма за счет спонтанной диастолической деполяризации в волокнах Пуркинье и при критическом учащении ритма за счет удлинения их рефрактерного периода [33].

В основе электрофизиологии АВ-блокады может быть изменение силы электрического стимула потенциала действия в возбужденном участке, электрического ответа соседнего, не возбудившегося участка, межклеточного электротонического взаимодействия, пассивных свойств клеточной мембраны, анатомических особенностей строения волокон [46].

Распространенность нарушений АВ-проведения считается невысокой, она встречается у 0,45-2,0% людей и ее частота имеет тенденцию к увеличению с возрастом человека [47]. Данные по эпидемиологии АВ-блокад сегодня представлены максимально полно. Так, например, АВ-блокада I степени на ЭКГ у

здоровых детей встречается от 0,6 до 8,0% случаев, у молодых взрослых — в 4,0-6,0%, тогда как при проведении суточного ЭКГ мониторирования гораздо чаще − до 10,0-22,0% [49, 51].

Постоянная форма АВ-блокады I степени у взрослых старше 20 лет встречается не чаще 1,0%, после 50 лет возрастает до 5,0% и более, а у лиц старше 65 лет может достигать 30,0%. Частота возникновения приобретенной далеко зашедшей АВ-блокады II и III степени оценивается в 200 случаев на миллион в год, врожденной полной блокады — 1/20000 новорожденных. АВ-блокада, ассоциированная с хирургическим вмешательством, является одним из частых осложнений операции (от 2,0 до 6,0%) [12, 53 , 147, 165].

В общей популяции различные варианты АВ-нарушений находят почти у 10,0% обследованных лиц. При этом распространенность АВ-блокады 3-й степени достигает максимальных значений у лиц старше 70 лет с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [56].

Врожденная полная АВ-блокада встречается редко. По данным литературы, ее частота составляет от 1:15 тыс. до 1:22 тыс. населения. АВ-блокада 3 степени может быть изолированной при отсутствии структурных поражений сердца (58,0-86,0% случаев), а может сочетаться с ВПС (14,0-42,0%) [163]. Можно выделить целый ряд таких пороков: корригированная транспозиция магистральных артерий, единственный желудочек сердца, открытый атриовентрикулярный канал, левопредсердный изомеризм (синдром гетеротаксии). Также возможны сочетания, при которых нет явных причинно-следственных связей развития полной АВ-блокады на фоне ВПС: открытый артериальный проток, вторичный дефект межпредсердной перегородки, небольшой дефект межжелудочковой перегородки [167]. При отсутствии структурных поражений сердца в 91,0% случаев развитие врожденной АВ-блокады 3 степени является аутоиммуноопосредованным, а в 9,0% случаев считается идиопатическим [68].

Создание глобального регистра острых коронарных событий (GRACE) позволило восполнить нехватку знаний о частоте развития нарушений АВ проведения у больных острым коронарным синдромом (ОКС), а также сравнить клинические данные и исходы у больных с АВ блокадами и без них. Общее количество пациентов, зарегистрированных в регистре с 1999 по 2007 год, составляет 59229 человек, из них у 2,9% развивалась АВ-блокада высокой степени в период госпитализации [125].

До внедрения в клиническую практику методов электрической кардиостимуляции сердца ежегодная смертность у больных с приобретенной полной предсердно-желудочковой блокадой превышала 50,0% [7, 58, 192]. Максимальная продолжительность жизни пациентов с приобретенной полной АВ-блокадой не более пяти лет, а средняя продолжительность жизни составляет около 2,5 лет. Учитывая тяжелое клиническое течение, короткую продолжительность жизни пациентов и широкую возрастную группу, полная АВ-блокада остается серьезным и потенциально смертельным заболеванием [98].

Субтотальная и полная АВ-блокада приводят к значительному замедлению частоты сердечных сокращений, предрасполагают к развитию и прогрессированию сердечной недостаточности, возникновению острой гипоксии мозга, приступов Морганьи-Адамса-Стокса. Сердечная недостаточность у пациентов с приобретенной АВ-блокадой обусловлена нарушением процессов расслабления и наполнения ЛЖ на фоне диастолической дисфункции левого желудочка, в том числе без признаков нарушения систолической функции [17].

### 1.4. Ведение пациентов с брадиаритмией

Фармакологические антиаритмические препараты при гемодинамически значимых брадисистолических формах НРС и проводимости в большинстве случаев

неэффективны [64, 65, 44]. При хронических брадикардиях и нарушениях проводимости – постоянная электрокардиостимуляция сердца с помощью имплантируемых ЭКС является «золотым стандартом» лечения [19, 179].

Первая имплантация постоянного электрокардиостимулятора под кожные покровы была выполнена в клинике Каролинского института в Швеции 8 октября 1958 года пациенту с полной АВ- блокадой. ЭКС был на транзисторных батарейках и разработан шведским ученым Rune Elmquist. Первые ЭКС на транзисторных батарейках работали недолговечно, от трех дней до 24 месяцев. Arne Larsson перенес 26 реимплантаций, пережив своего первого доктора и изобретателя, и умер в возрасте 86 лет в 2001 году [100, 117]. В СССР первый серийный имплантируемый ЭКС был разработан и имплантирован в 1962 г. в клинике факультетской хирургии II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова В. С. Савельевым под руководством академика А. Н. Бакулева [39, 67]. В 1966 г. С. С. Григоров в нашей стране впервые выполнил имплантацию эндокардиального электрода через плечеголовную вену. С этого времени постоянная ЭКС сердца получила широкое применение в клинической практике [28].

В кратчайшие сроки после начала применения постоянной ЭКС сердца было выявлено, что этот метод является относительно безопасным [55], позволяющим существенно снизить летальность, уменьшить число госпитализаций, устранить симптомы болезни и значительно улучшить качество жизни больных с гемодинамически значимыми БА. Следовательно, постоянная ЭКС сердца превратилась в средство выбора при лечении гемодинамически значимых брадисистолических форм НРС и проводимости [134, 62].

Развитие электрической стимуляции сердца неразрывно связано с совершенствованием электродов для ЭКС. При имплантации ЭКС чаще всего используют чрезвенозные эндокардиальные электроды, реже — эпикардиальные. В последние годы шире применяют электроды биполярной конфигурации. В отличие

от униполярных биполярные электроды позволяют избежать возникновения миопотенциального ингибирования и стимуляции скелетных мышц. Кроме этого, они совместимы с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами.

Современные ЭКС сильно отличаются от первых кардиостимуляторов и даже от ЭКС, выпущенных пять-семь лет назад. Работа современного ЭКС не сводится только к нанесению импульсов на миокард по «требованию». Он имеет множество программируемых и автоматических функций. Современные ЭКС способны различать виды аритмий, проводить лечение фибрилляции предсердий, профилактику и предотвращение высокой вариабельности ритма, выполняют алгоритмы по снижению правожелудочковой стимуляции.

Во многих моделях ЭКС встроены специальные датчики, которые способны обеспечивать хронотропную компетентность путем реагирования на физические нагрузки. Выделяют следующие классы сенсоров для автоматической частотной адаптации ЭКС: 1) Прямые метаболические сенсоры – определяют pH центральной венозной крови, насыщение кислородом венозной крови; 2) Непрямые метаболические сенсоры – определяют частоту дыхания, минутную вентиляцию легких, температуру венозной крови, симпатическую активность; 3) Не метаболические физиологические сенсоры определяют интервал стимул – зубец Т, амплитуду зубца Т, градиент желудочковой деполяризации, ударный объем, сердечный выброс, давление в правом желудочке; 4) Прямые сенсоры активности – движения, акселерометр, гравиметр.

Появление ЭКС с несколькими сенсорами в одном устройстве позволило уменьшить недостатки односенсорного аппарата и добиться оптимальной частоты ритма в любую фазу нагрузки у пациентов с СССУ [179]. В итоге современные ЭКС – высокотехнологичные сложные программируемые устройства, представляющие собой электронно-вычислительную машину.

Должное количество имплантаций ЭКС определяется на основании

мониторинга заболеваемости БА, результативного клинического применения ЭКС и количества имплантируемых аппаратов [148]. В США в 2005 году было выполнено 767 первичных имплантаций ЭКС на один миллион населения, а в 2009 году было первично имплантировано 235 567 аппаратов ЭКС [132].

В РФ и в мире в целом ежегодно увеличивается количество имплантируемых антиаритмических устройств [16, 191] и на данный момент в нашей стране достигает 50 тысяч [14, 15]. Особой популярностью в РФ долгое время пользовались однокамерные ЭКС с использованием изолированной желудочковой стимуляции как наиболее бюджетные [37]. На данный момент большую часть составляют двухкамерные стимуляторы [1].

Существует международный пятибуквенный номенклатурный код ЭКС, обозначающий функциональные параметры работы электрокардиостимулятора. Данная структура была разработана рабочей группой Североамериканского и Британского общества стимуляции и электрофизиологии, последний пересмотр был осуществлен в 2001 году [194, 195].

Доля имплантации двухкамерных аппаратов в Европе составляет 60,0-70,0% [1]. Данный вид стимуляции позволяет сохранить электрофизиологическую предсердно-желудочковую синхронизацию. Импульс передается от предсердий к желудочкам естественным путем по аналогии с задержкой распространения возбуждения по АВ-узлу здорового человека. Аномальная активация желудочков при стимуляции правого желудочка, как и при блокаде левой ножки пучка Гиса, ведет к снижению функции ЛЖ и его структурным изменениям, которые являются следствием возникновения электрической и механической диссинхронии миокарда [181]. В основе правожелудочковой стимуляции лежит уменьшение прироста систолического утолщения МЖП и увеличение диастолического давления в полости ЛЖ. В течение сокращения ЛЖ может наблюдаться уменьшение механической работы МЖП с увеличением нагрузки в области свободной стенки ЛЖ, что приводит

к ее гипертрофии [10, 188].

В последние годы снижение сократительной способности ЛЖ на фоне стимуляции правого желудочка (ПЖ) определяется как “кардиомиопатия, индуцированная стимуляцией ПЖ” [101, 146]. В исследовании Kiehl EL, et al. (2016) определены независимые факторы развития данной “кардиомиопатии, возникшей на фоне стимуляции ПЖ”. К ним относятся снижение фракции выброса ЛЖ более чем на 10,0%, либо ФВ менее 40,0% после имплантации ЭКС и наличие желудочковой стимуляции более 20,0%. Данное снижение инотропной функции развивается у 12,3% пациентов за 4,3±3,9 года после имплантации ЭКС [134].

В работе Khurshid S, et al. (2014) к независимым предикторам развития “кардиомиопатии” относили снижение ФВ более чем на 10,0%, либо ФВ менее 50,0% после имплантации ЭКС, и наличии желудочковой стимуляции более 20,0%. Развитие вышеуказанного страдания формируется у 19,5% пациентов за 3,3 года после имплантации ЭКС. Также независимыми факторами риска ее развития являются мужской пол и продолжительность исходного QRS >115 мс [134].

У пациентов с желудочковой стимуляцией более 50,0% частота зарегистрированных случаев ХСН и смерти на 25,0% больше, чем в группе с частотой желудочковой стимуляции менее 50,0%. Период наблюдения составил 4 года [81]. При этом клинические проявления могут демонстрировать широкий спектр тяжести состояния пациента, а также весьма вариабельный временной интервал между имплантацией и ухудшением гемодинамики [24, 172]. Поэтому интервал задержки необходимо формировать таким образом, чтобы снизить процент правожелудочковой стимуляции. Это сохраняет фракцию выброса ЛЖ, снижает риск развития ХСН, увеличивает функциональные возможности пациента и снижает риск развития фибрилляции предсердий.

С другой стороны, предельное увеличение АВ-задержки ведет к развитию пейсмекерного синдрома. Ухудшается функция кровообращения, наблюдается

одышка, недостаточная толерантность к физической нагрузке, головокружение, синкопальные состояния.

Необходимо отметить, что однокамерная предсердная стимуляции ассоциирована с большей частотой развития пароксизмальной формы ФП при двукратном увеличении частоты реопераций по поводу замен систем электрокардиостимуляции [16]. В свою очередь фибрилляция предсердий была выделена как отдельный важный фактор, который может привести к изолированному прогрессированию трикуспидальной регургитации даже без сопутствующих структурных аномалий [121, 132], что приводит к дилатации правого желудочка и фиброзного кольца трикуспидального клапана [181]. Это усугубляет течение ХСН [26].

Сегодня технологическое совершенствование имплантируемых устройств позволяет клиницистам все шире использовать возможности ЭКС в лечении БА, сердечной недостаточности, а также в первичной и вторичной профилактике внезапной смерти [32, 34, 94, 174]. Вне зависимости от характера гемодинамически значимой брадисистолии основной задачей постоянной ЭКС сердца является восстановление или сохранение адекватной предсердно-желудочковой синхронизации.

Наиболее эффективным методом лечения БА, сопровождающихся синдромом малого сердечного выброса, является временная ЭКС, которая используется в общереанимационной практике при значительной передозировке психотропными препаратами [86, 88, 123], сердечными гликозидами и различными классами антиаритмических препаратов [4]. Это потенцирует острую дыхательную недостаточность центрального генеза, острый респираторный дистресс-синдром, брадикардию, которые, на фоне прогрессирования гипоксемии, приводят к фатальным последствиям [118, 175]. В доступной литературе имеются лишь единичные описания тяжелых отравлений пропафеноном как у взрослых, так и у

детей [166].

Российские и зарубежные исследователи считают, что потенциально опасными медицинскими процедурами для пациентов с ЭКС являются: электрокоагуляция, лучевая терапия, терапевтический ультразвук и др. [22, 23, 108].

Рост заболеваемости инфекционного эндокардита в последние десятилетия связан с увеличением числа кардиохирургических вмешательств по поводу пороков сердца, установки внутрисердечных устройств (ВСУ, в т.ч. электрокардиостимуляторов (ЭКС), имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), устройств ресинхронизирующей терапии (РСТ)), аортокоронарного шунтирования, чрескожных вмешательств и других инвазивных медицинских процедур [40, 135, 162, 200].

Распространенность инфекций, связанных с имплантатом, в настоящее время колеблется от 0,5% до 7%, а показатели летальности при них достигают 35% [149, 183].

Еще одним осложнением при имплантации ЭКС - повреждение трикуспидального клапана с прогрессирующей регургитацией и внутрисердечный тромбоз с последующей ТЭЛА [171, 190].

Описаны случаи миграции электродов и последующей нетромбогенной эмболии легочной артерии после имплантации ЭКС [9, 35, 69, 72, 186].

Многие пациенты, которым имплантируется ЭКС, уже имеют большое количество заболеваний (ИБС, ХСН, аритмии). Все эти заболевания требуют приема препаратов, которые также усугубляют активность синусового узла и АВ-проведение (бета-адреноблокаторы, антиаритмики и т.д.) [6, 80, 143].

Остается до конца неразрешённым вопрос о влиянии постоянной электрокардиостимуляции на атриовентрикулярную проводимость и активность синусового узла у пациентов с различными нарушениями сердечного ритма и проводимости сердца.

Таким образом, единственным эффективным способом лечения БА является имплантация постоянной системы ЭКС [19, 179]. Но высокий процент предсердной и желудочковой стимуляции ведёт к ухудшению течения ХСН, увеличению количества пароксизмов ФП, ухудшению переносимости физической нагрузки, снижению продолжительности жизни [24, 81, 101, 134, 146, 172]. С другой стороны, предельное увеличение АВ-задержки ведет к развитию пейсмекерного синдрома. Вне зависимости от характера гемодинамически значимой брадисистолии основной задачей постоянной ЭКС сердца является восстановление или сохранение адекватной предсердно-желудочковой синхронизации.

## 1.5. Способы имплантации правожелудочкового эндокардиального электрода

Существуют различные варианты имплантации правожелудочкового электрода: верхушка правого желудочка, межжелудочковая перегородка, левая ножка пучка Гиса и область проекции пучка Гиса [150, 156].

Многие исследования продемонстрировали, что при стимуляции верхушки правого желудочка более 20% происходит асинхронное сокращение желудочков. Это приводит к ремоделированию миокарда. Развивается пейсмейкер-индуцированная кардиомиопатия [45, 73, 89, 102, 105, 157]. Положительная корреляция между вызванной кардиостимулятором кардиомиопатией и длительностью комплекса QRS продемонстрирована в различных исследованиях [141, 144].

Стимуляция пучка Гиса и левой ножки пучка Гиса приводит к более физиологическому распространение импульса по проводящей системе сердца [74, 102, 105, 130, 155, 157, 185].

С другой стороны, применение методики имплантации эндокардиального желудочкового электрода в область пучка Гиса значительно увеличивает время

операции и рентгеноскопии, ее стоимость, повышает риски послеоперационных осложнений [57, 103, 113, 114, 115, 133]. Стоит отметить, что у некоторых пациентов анатомические особенности не позволяют эффективно имплантировать электрод в проводящую систему [127, 128, 129, 153]. Высокий и нестабильный порог стимуляции, низкая амплитуда R-волны и повреждение ножки пучка Гиса в ходе имплантации [97, 116, 154] ограничивают применимость этого метода, особенно у пациентов с блокадой в самом пучке Гиса. Нарушение атриовентрикулярной проводимости может быть связано с повреждением артерии АВ-узла или механическим повреждением ткани пучка Гиса, которое встречается в 1,1% случаев физиологической стимуляции [151, 198].

Кардиостимуляция из левой ножки пучка Гиса – впервые продемонстрированна в 2017 г. W. Huang и соавт. [91]. Главные преимущества данного способа заключаются в небольшой длительности комплекса QRS, низком пороге стимуляции, высокой амплитуде волны R и легкой фиксации и коррекции блокады ЛНПГ [104, 159, 90, 140, 119].

## 1.6. Применение триметазидина дигидрохлорида при постоянной электрокардиостимуляции

Метаболический миокардиальный цитопротектор триметазидина дигидрохлорид – официально рекомендуемый препарат для лечения стабильной стенокардии и ХСН в российских, американских, европейских руководствах и один из представителей нового класса препаратов, известных как ингибиторы 3-кетоацил-КоА-тиолазы (КАТ) [3, 63]. Триметазидина дигидрохлорид повышает активность метаболизма глюкозы в сердце путем переключения преимущественного источника энергии с окисления жирных кислот на окисление глюкозы. В отличие от традиционных антиангинальных препаратов триметазидина дигидрохлорид

восстанавливает доставку кислорода к миокарду и как следствие – баланс между потребностью миокарда в энергии и ее образованием не за счет изменений гемодинамики, а путем селективного ингибирования длинноцепочечной 3-КАТ, в связи с чем частично подавляет β-окисление жирных кислот, стимулирует метаболизм глюкозы и увеличивает переносимость ишемии миокардом.

Механизм противоишемической эффективности триметазидина дигидрохлорида включает в себя защиту миокарда, проявляющуюся в улучшении сократимости сердечной мышцы и уменьшении зоны ишемии; сокращении степени закисления клеток миокарда и увеличении синтеза аденозинтрифосфата; уменьшении агрегации нейтрофилов, подавлении свободнорадикального повреждения клеток миокарда и увеличении переносимости ими гипоксического стресса, поддержании нормальной функции митохондрий, сокращении образования радикалов кислорода внутри клеток и подавлении инфильтрации нейтрофилами ткани миокарда [18, 21, 66, 196].

Рандомизированные исследования оценки антиишемического эффекта триметзидина дигидрохлорида на клинические исходы в дополнение к стандартному лечению продемонстрировали улучшение переносимости физической нагрузки, уменьшение симптомов и частоты приступов стенокардии [124, 136, 79, 176, 177].

Эффективность триметазидина дигидрохлорида на эндотелиальную дисфункцию продемонстрирована в исследовании Kyoung-Ha Park и соавт. Пациентам, которым было выполнено стентирование коронарных артерий, применение триметазидина дигидрохлорида эффективно снизило частоту рестенозов и основных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий через 1 год наблюдения [138].

Триметазидина дигидрохлорид снижает потерю электронов на уровне митохондрий, что позволяет восстановить окислительно-восстановительный баланс и мембранный потенциал митохондрий при ХСН [110, 111, 122, 142]. Улучшает

эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов с ишемической кардиомиопатией и ХСН, и этот эффект коррелирует как со снижением уровня в плазме MDA и LOOHs, так и повышением функциональной нагрузки [96]. Кроме того, триметазидина дигидрохлорид улучшает функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, показанные в результате теста с физической нагрузкой [61, 85].

L. Zhang et al. выявили кардиопротективные эффекты триметазидина при экспериментальной дилатационной кардиомиопатии, характеризующиеся уменьшением миокардиального фиброза, апоптоза и активацией аутофагии [48].

Препарат защищает кардиомиоциты с цитозольными Ca(2+)-перегрузками при электрической и β-адренорецепторной (изопротеренол) стимуляции. Этот эффект показал способность ТД защищать кардиомиоциты от открытия пор, перехода митохондриальной проницаемости путем уменьшения продукции активных форм кислорода митохондриальной электронной транспортной цепью (ETC) и несвязанной митохондриальной синтазы оксида азота (mtNOS). При ХСН возникает потеря электронов из активированного комплекса. ТМЗ снижает потерю электронов на уровне митохондрий, что позволяет восстановить окислительно-восстановительный баланс и мембранный потенциал митохондрий при ХСН.

Возможный механизм ТД заключается в том, что он ингибирует высвобождение эндотелина-1 по мере уменьшения ишемии [122, 142]. Этот эффект может улучшать вазорелаксацию. С другой стороны, ТД способен оказывать прямое влияние на эндотелиальные клетки, действуя в качестве липидного барьера проницаемости хелатора металла, защищая эндотелий от свободных радикалов. Это действие может иметь особое значение у больных сахарным диабетом и в условиях высокого окислительного стресса, в котором окисление липопротеидов низкой плотности и окислительное повреждение ДНК могут напрямую негативно воздействовать на эндотелиальные клетки и приводить к нарушению экспрессии генов и измененной сигнальной трансдукции [52, 168].

Таким образом, несмотря на значительную информированность о влиянии триметазидина дигидрохлорида на эффективность лечения пациентов с ИБС и ХСН, данные о влиянии препарата на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца изучены мало, а данные о его влияние на ЭФИ-свойства проводящей системы сердца на фоне постоянной ЭКС в доступной литературе отсутствуют.

## 1.7. Резюме

Особое место в заболеваниях сердечно-сосудистой системы занимают БА, приводящие к развитию тяжелой сердечной недостаточности и внезапной смерти [75].

Причины редкого пульса могут быть врожденные и приобретенные. В основе врожденных БА лежит нарушение эмбрионального развития проводящей системы сердца [54].

Причины приобретенных БА можно разделить на обратимые и необратимые. Также аритмии могут развиваться при чрезмерной физической нагрузке, занятиях спортом, во время сна, приема пищи, во время беременности [46, 51, 36, 92, 145, 161].

Клинические проявления БА разнообразны и часто неспецифичны. Может быть бессимптомное течение. Самым опасным для жизни является синдром Морганьи-Адамса-Стокса (MAS), впервые описанный еще в 19 веке [43, 83].

Основные причины БА: дисфункция синусового узла и атриовентрикулярная блокада.

Нельзя не согласиться с А.Ш. Ревишвили, утверждающим, что фармакологическая терапия при гемодинамически значимых брадисистолических формах НРС и проводимости в большинстве случаев неэффективна. Несмотря на то, что постоянная электрокардиостимуляция сердца с помощью имплантируемых ЭКС

является «золотым стандартом» лечения, её влияние на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца изучено мало.

Существуют различные варианты имплантации правожелудочкового электрода: верхушка правого желудочка, межжелудочковая перегородка, левая ножка пучка Гиса и область проекции пучка Гиса [150, 156].

Эффективность триметазидина дигидрохлорида у пациентов с системами постоянной электрокардиостимуляции изучена лишь в отношении пациентов с ИБС и ХСН. В мировой и отечественной литературе не освещен вопрос о влиянии триметазидина дигидрохлорида на активность синоатриального и атриовентрикулярного узла у пациентов после имплантации двухкамерной системы ЭКС.

# ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. Клиническая характеристика пациентов

Учитывая критерии включения, в группы исследования были отобраны 400 человек. Все пациенты получали комплексную терапию сопутствующих патологий (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы, статины, антиагреганты и антикоагулянты).

***Критерии включения***:

– возраст 18 лет и старше;

– основное заболевание: СССУ, АВ-блокада 2 степени или постоянная/преходящая АВ-блокада 3 степени;

– первичная имплантация двухкамерного ЭКС;

– имплантация электрода правого желудочка только в межжелудочковую перегородку;

– имплантация электрода правого предсердия только в ушко правого предсердия;

– отсутствие в анамнезе выраженных кардиальных пороков и вмешательств на открытом сердце;

– приверженность пациентов к адекватной медикаментозной терапии;

– срок наблюдения 6 месяцев и более.

***Критерии исключения*:**

– возраст младше 18 лет;

– вторичная имплантация (замена) двухкамерного ЭКС;

– первичная имплантация однокамерного ЭКС;

– выраженные кардиальные пороки и вмешательства на открытом сердце;

– регистрация фибрилляции предсердий на одном из этапов исследования;

– персистирующая, длительно персистирующая или постоянная форма фибрилляции предсердий на момент поступления.

***В первой части исследования*** с целью оценки влияния постоянной двухкамерной ЭКС на переносимость физической нагрузки и количество пароксизмов фибрилляции предсердий проводилась проспективная сравнительная оценка результатов обследования и лечения 300 пациентов после имплантации постоянной двухкамерной системы ЭКС. Все пациенты получали комплексную терапию сопутствующей патологии. В данной части работы вошли пациенты, оперированные с января 2016 по январь 2021 года.

Все больные были разделены на три группы в зависимости от основной патологии. Первой группе пациентов (n=100) выполнялась операция по поводу синдрома слабости синусового узла – имплантация постоянной двухкамерной системы ЭКС. Второй группе пациентов (n=99) выполнялась операция по поводу атриовентрикулярной блокады 2 степени – имплантация постоянной двухкамерной системы ЭКС. Третьей группе пациентов (n=101) выполнялась операция по поводу атриовентрикулярной блокады 3 степени – имплантация постоянной двухкамерной системы ЭКС. Это дает возможность оценить изменения активности синоатриального и атриовентрикулярного узла, переносимости физической нагрузки и общего количества пароксизмов ФП в зависимости от общего количества предсердной и желудочковой постоянной электрокардиостимуляции.

Средний возраст пациентов на первом части исследования 68,72±9,85 лет. Пациенты мужского и женского пола во всех группах встречались в равном соотношении, p=0,26. В сопутствующей патологии ведущее место занимали: гипертоническая болезнь (88,0%, 91,0% и 93,0% соответственно, p=0,21), ХСН (88,0%, 91,0% и 91,0% соответственно, p=0,23), ИБС (65,0%, 66,0% и 67,0% соответственно, p=0,37), ПИКС (14,0%, 15,0% и 18,0% соответственно, p=0,50)

заболевания периферических артерий (13,0%, 21,0% и 12,0% соответственно, p=0,08), заболевания щитовидной железы (12,0%, 13,0% и 4,0% соответственно, p=0,11), хронический гастрит (13,0%, 17,0% и 13,0% соответственно, p=0,13) и сахарный диабет (12,0%, 12,0% и 20,0% соответственно, p=0,50). Клинико-демографическая характеристика пациентов на первой части исследования представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-статистические характеристики сравниваемых групп

| Критерий | 1 группа (n=100) | 2 группа (n=99) | 3 группа (n=101) | p |
|---|---|---|---|---|
| Средний возраст | 68,79±14,5 | 69,77±10,0 | 67,62±10,0 | p*=0,27<br>p**=0,09<br>p***=0,25 |
| Пол | 46 (46,0%) мужчин, 54 (54,0%) женщин | 49 (49,5%) мужчин, 50 (50,5%) женщин | 51 (51,5%) мужчин, 49 (48,5%) женщин | p*=0,45<br>p**=0,4<br>p***=0,5 |
| Количество сопутствующих заболеваний на одного пациента | 3,66±1,14 | 3,7±1,05 | 3,7±1,07 | p*=0,08<br>p**=0,14<br>p***=0,3 |

Примечание – p* – сравнительные данные первой и второй группы; p** – сравнительные данные второй и третьей группы; p*** – сравнительные данные первой и третьей группы.

Данная часть исследования проводилась в 3 этапа. На первом этапе (поступление в стационар для хирургического лечения) была оценена переносимость физической нагрузки (дальность ходьбы). На втором этапе (три месяца после хирургического лечения) были оценены переносимость физической нагрузки, процент собственных предсердных и желудочковых сокращений, общее количество пароксизмов ФП после имплантации системы ЭКС. На третьем этапе (12 месяцев после хирургического лечения) были оценены переносимость физической нагрузки, процент собственных предсердных и желудочковых сокращений, общее количество пароксизмов ФП после имплантации системы ЭКС. Таким образом, была проведена

оценка электрофизиологических свойств и переносимости физической нагрузки по 9 критериям на 3 этапах исследования.

В данной части исследования важным было определить изменения переносимости физической нагрузки, количества собственных предсердных и желудочковых комплексов, общего количества пароксизмов ФП в зависимости от общего количества предсердной и желудочковой постоянной электрокардиостимуляции без применения триметазидина дигидрохлорида.

Мы предполагали, что увеличение предсердной и правожелудочковой стимуляции приведет к ухудшению переносимости физической нагрузки и увеличению общего количества пароксизмов ФП, поэтому решили использовать метаболическую терапию во второй части исследования для увеличения активности синоатриального и атриовентрикулярного узла и уменьшения предсердной и желудочковой стимуляции в целях минимизации отрицательного эффекта. Это является единственным способом уменьшения процента электрокардиостимуляции, так как предельное увеличение АВ-задержки ведет к развитию пейсмекерного синдрома. Ухудшается функция кровообращения, наблюдается одышка, недостаточная толерантность к физической нагрузке, головокружение, синкопальные состояния.

Во второй части исследования проводилась оценка ближайших и отдаленных результатов во время и после хирургического лечения – имплантации двухкамерной системы ЭКС под влиянием метаболической терапии в составе комплексной терапии сопутствующей патологии с применением ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторов, статинов, антиагрегантов и антикоагулянтов у пациентов с БА различного генеза с января 2019 года по январь 2022 года.

В качестве метаболической терапии был использован препарат триметазидина дигидрохлорид в дозе 80 мг один раз в день, утром.

**Дизайн исследования**: проспективное, одноцентровое, открытое, контролируемое исследование.

***Вторая часть исследования*** проводилась в 13 этапов.

На первом этапе были оценены электрофизиологические свойства проводящей системы сердца (активность синоатриального узла, антеградное атриовентрикулярное проведение и ретроградное атриовентрикулярное проведение, интервал PQ, переносимость физической нагрузки, фракция выброса ЛЖ (по Симпсону) на момент поступления и интраоперационно (без влияния постоянной ЭКС и исследуемого препарата).

На втором этапе были оценены активность синоатриального узла, количество собственных предсердных и желудочковых сокращений, антеградное атриовентрикулярное проведение и ретроградное атриовентрикулярное проведение, интервал PQ через 24-48 часов после имплантации ЭКС без применения триметазидина.

На третьем этапе были оценены активность синоатриального узла, количество собственных предсердных и желудочковых сокращений, антеградное атриовентрикулярное проведение и ретроградное атриовентрикулярное проведение через 6-8 часов после приема исследуемого препарата.

На четвертом этапе были оценены активность синоатриального узла, количество собственных предсердных и желудочковых сокращений, антеградное атриовентрикулярное проведение и ретроградное атриовентрикулярное проведение, интервал PQ через 7 дней после приема исследуемого препарата.

На пятом и шестом этапе были оценены активность синоатриального узла, количество собственных предсердных и желудочковых сокращений, антеградное атриовентрикулярное проведение и ретроградное атриовентрикулярное проведение через 14 и 21 день после приема исследуемого препарата.

На седьмом этапе были оценены активность синоатриального узла, количество

собственных предсердных и желудочковых сокращений, антеградное атриовентрикулярное проведение и ретроградное атриовентрикулярное проведение, интервал PQ, фракция выброса левого желудочка (по Симпсону), переносимость физической нагрузки, осложнения после приема препарата, оценка качества жизни по шкале SF-36 через 30 дней после приема исследуемого препарата.

На восьмом этапе были оценены активность синоатриального узла, количество собственных предсердных и желудочковых сокращений, антеградное атриовентрикулярное проведение и ретроградное атриовентрикулярное проведение, интервал PQ, фракция выброса левого желудочка по Симпсону, переносимость физической нагрузки через 90 дней после приема исследуемого препарата.

На девятом этапе были оценены активность синоатриального узла, количество собственных предсердных и желудочковых сокращений, антеградное атриовентрикулярное проведение и ретроградное атриовентрикулярное проведение, интервал PQ, фракция выброса левого желудочка (по Симпсону), переносимость физической нагрузки, осложнения после приема препарата, оценка качества жизни по шкале SF-36 через 180 дней после приема исследуемого препарата.

На десятом, одиннадцатом и двенадцатом этапах были оценены активность синоатриального узла, количество собственных предсердных и желудочковых сокращений, антеградное атриовентрикулярное проведение и ретроградное атриовентрикулярное проведение спустя 7, 14 и 21 день после отмены препарата триметазидин для того, чтобы выявить динамику ухудшения исследуемых показателей вследствие его отмены.

На тринадцатом этапе были оценены активность синоатриального узла, количество собственных предсердных и желудочковых сокращений, антеградное атриовентрикулярное проведение и ретроградное атриовентрикулярное проведение, интервал PQ, фракция выброса левого желудочка (по Симпсону), переносимость физической нагрузки спустя 30 дней после отмены препарата для того, чтобы

оценить исследуемые показатели без положительного влияния триметазидина, сравнить их с исходными показателями при поступлении и с показателями, которые были получены спустя 180 дней приема исследуемого препарата.

Таким образом, у каждого пациента была проведена оценка электрофизиологических свойств по 45 критериям на 13 этапах исследования.

В данном исследовании было важным продемонстрировать эффективность триметазидина дигидрохлорида в зависимости от медикаментозной терапии сопутствующей патологии.

Критерием стратификации было наличие или отсутствие медикаментозной терапии в зависимости от сопутствующей патологии, которая могла бы изменить электрофизиологические свойства проводящей системы сердца (Бета-адреноблокаторы). Учитывая коморбидность пациентов, остальная терапия сопутствующей патологи оставалась стабильна и неизменна на протяжение всего исследования для обеспечения сбалансированности групп. Обе группы пациентов получали ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (1-я группа: 36 пациентов (97,3%), 2-я группа: 58 пациентов (95,0%), $p>0,05$), статины (1-я группа: 22 пациент (56,4%), 2-я группа: 35 пациента (57,4%), $p>0,05$), антиагреганты (1-я группа: 21 пациент (53,8%), 2-я группа: 33 пациента (54,1%), $p>0,05$) антикоагулянтная терапия (1-я группа: 10 пациентов (25,6%), 2-я группа: 15 пациентов (24,6%), $p>0,05$), мочегонная терапия (1-я группа: 7 пациентов (17,9%), 2-я группа: 11 пациентов (18,0%), $p>0,05$), гипогликемическая терапия (1-я группа: 10 пациентов (25,6%), 2-я группа: 15 пациентов (24,6%), $p>0,05$), ингибиторы протонной помпы (1-я группа: 12 пациентов (30,8%), 2-я группа: 18 пациентов (29,5%), $p>0,05$).

Для этого были сформированы следующие группы пациентов: 1. Пациенты без терапии сопутствующих заболеваний (β-адреноблокаторы), но получающие исследуемый препарат (39 (39,0%) пациентов)). 2. Пациенты с терапией

сопутствующих заболеваний (β-адреноблокаторы) и получающие также исследуемый препарат (61 (61,0%) пациента)). В этих двух группах, в составе которых были 36 (36,0%) мужчин и 64 (64,0%) женщины, была оценена активность синусового узла. Возраст больных составил от 32 до 94 лет (средний возраст 74,9±11,9 года).

В исследование были включены пациенты с различными формами синоатриальной (38 обследуемых – 38,0%) и атриовентрикулярной блокады (АВ-блокада 2 степени в постоянной форме – 11 пациентов (11,0%), преходящая АВ-блокада 2 степени – 14 пациентов (14,0%), АВ-блокада 3 степени в постоянной форме – 23 пациента (23,0%), преходящая АВ-блокада 3 степени – 13 пациентов (13,0%) и 2 пациента с бинодальной дисфункцией (2,0%).

Известно, что сопутствующая патология может значительно повлиять на исход и эффективность лечения основного заболевания, поэтому обследованию пациентов для выявления сопутствующих заболеваний уделялось пристальное внимание. Большинство пациентов, которые были включены в исследование, имели сопутствующую патологию. Наиболее часто встречались ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность. Гипертоническая болезнь выявлена у 94 (94,0%) пациентов, причем гипертоническая болезнь 3 стадии – у 92 (92,0%) пациентов, 2 стадии – у 2 (2,0%) пациентов. Хроническая сердечная недостаточность 1 стадии (по классификации Стражеско-Василенко) встречалась у 10 (10,0%) пациентов, 2А стадии у 53 (53,0%) пациентов, 2Б стадии – у 8 (8,0%) пациентов. ИБС встречалась у 57 пациентов (57,0%), причем постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) был у 20 пациентов (20,0%). Сахарным диабетом различной степени тяжести страдали 27 пациентов (27,0%). Узловой зоб был отмечен у 11 пациентов (11,0%). Хроническая болезнь почек (ХБП) различной степени тяжести была выявлена у 11 пациентов (11,0%). Хроническая сосудистая мозговая недостаточность (ХСНМ) с предшествующим острым нарушением

мозгового кровообращения (ОНМК) встречалась у 3 пациентов (3,0%). ППС, а именно стеноз аортального клапана был выявлен у 3 пациентов (3,0%), недостаточность митрального клапана у 1 пациента (1,0%), сочетанный митрально-аортальный стеноз у 1 пациента (1,0%).

Средний возраст первой группы составил 74,7±14,5 лет. В состав этой группы входили 16 (41,0%) мужчин и 23 (59,0%) женщины. Среднее количество сопутствующих заболеваний на одного пациента в этой группе составило 3,3±0,9. Средний возраст второй группы 74,6±8,17 лет. В состав этой группы входили 20 (32,8%) мужчина и 41 (67,2%) женщина. Среднее количество сопутствующих заболеваний на одного пациента в этой группе составило 3,6±0,9.

По основным клинико-статистическим данным (средний возраст, количество сопутствующих заболеваний на одного пациента, медикаментозная терапия сопутствующей патологии), кроме пола пациентов, группы были однородны, что позволило в дальнейшем сравнивать результаты.

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-статистические характеристики сравниваемых групп

| Критерий | I группа (n=38) | II группа (n=61) | p |
|---|---|---|---|
| Средний возраст | 74,7±10,9 | 74,6±8,17 | p=0,49 |
| Пол | 16 (41,0%) мужчин, 23 (59,0%) женщин | 20 (32,8%) мужчин, 41 (67,2%) женщин | p=0,22 |
| Количество сопутствующих заболеваний на одного пациента | 3,3±0,9 | 3,6±0,9 | p=0,14 |

Для оценки влияния триметазидина дигидрохлорида на АВ-узел из 100 исследуемых пациентов были отобраны 86 пациентов. Критерий исключения на данном этапе – пациенты с преходящей АВ-блокадой 3 степени.

Рандомизация проходила по открытому типу. Критерием стратификации был вид основного заболевания: СССУ, АВ-блокада II или III степени, по поводу

которого выполнена операция имплантации ЭКС. Сравнение степени влияния изучаемого препарата на электрофизиологические свойства АВ-узла проводилась в зависимости от вида основной патологии. Таким образом, были сформированы следующие группы пациентов: 1. Пациенты с синдромом слабости синусового узла (38 (44,2%) пациентов)). 2. Пациенты с атриовентрикулярной блокадой II степени (25 (29,1%) пациентов)). 3. Пациенты с атриовентрикулярной блокадой III степени (23 (26,7%) пациента)).

В исследование включены 28 (32,6%) мужчин и 58 (67,4%) женщин, в возрасте от 32 до 94 лет, средний возраст 74,3±11,5 года. В исследование были включены пациенты с различными формами СА (38 (38,0%) пациентов) и АВ-блокады (АВ-блокада 2 степени в постоянной форме – 11 (11,0%) пациентов, преходящая АВ-блокада 2 степени – 14 (14,0%) пациентов, АВ-блокада 3 степени в постоянной форме – 23 (23,0%) пациента.

У большинства пациентов имели место сопутствующие заболевания. Гипертоническая болезнь встречалась у 81 (94,2%) пациента, причем гипертоническая болезнь 3 стадии у 80 (93,0%) пациентов, 2 стадии у 1 (1,2%) пациента. ХСН 1 стадии (по классификации Стражеско-Василенко) встречалась у 4 (4,7%) пациентов, 2А стадии у 46 (53,5%) пациентов, 2Б стадии у 8 (9,3%) пациентов. ИБС встречалась у 51 (59,3%) пациента, причем ПИКС был у 17 (19,8%) пациентов. Сахарным диабетом различной степени тяжести страдали 26 (30,2%) пациентов. Узловой зоб был отмечен у 11 (12,8%) пациентов. ХБП различной степени тяжести была выявлена у 11 (12,8%) пациентов. ХСНМ с предшествующим ОНМК встречалась у 2 (2,3%) пациентов. Приобретенные пороки сердца, а именно стеноз аортального клапана был выявлен у 2 (2,3%) пациентов, недостаточность митрального клапана у 1 (1,2%) пациента, сочетанный митрально-аортальный стеноз у 1 (1,2%) пациента.

Средний возраст первой группы составил 71,5±9,0 лет. В её состав входили 15

(39,5%) мужчин и 23 (60,5%) женщины. Среднее количество сопутствующих заболеваний на одного пациента составило 3,5±0,9. Средний возраст второй группы 73,3±7,4 года. В её состав входили 8 (32,0%) мужчин и 17 (68,0%) женщин. Среднее количество сопутствующих заболеваний на одного пациента составило 3,6±1,1. Средний возраст третей группы 79,0±8,9 лет. В её состав входили 6 (26,1%) мужчин и 17 (73,9%) женщин. Среднее количество сопутствующих заболеваний на одного пациента составило 3,5±0,9.

По основным клинико-статистическим данным (средний возраст и количество сопутствующих заболеваний на одного пациента), кроме пола пациентов, группы были однородны, что позволило в дальнейшем сравнивать результаты (Таблица 3).

Таблица 3 – Клинико-статистические характеристики сравниваемых групп

| Критерий | 1 группа (n=38) | 2 группа (n=25) | 3 группа (n=23) | P |
|---|---|---|---|---|
| Средний возраст | 71,5±9,0 | 73,3±7,4 | 79,0±9,0 | p*=0,26<br>p**=0,03<br>p***=0,009 |
| Пол | 15 (39,5%) мужчин, 23 (60,5%) женщины | 8 (32,0%) мужчин, 17 (68,0%) женщин | 6 (26,1%) мужчин, 17 (73,9%) женщин | p*=0,02<br>p**=0,25<br>p***=0,06 |
| Количество сопутствующих заболеваний на одного пациента | 3,5±0,9 | 3,6±1,1 | 3,5±0,9 | p*=0,41<br>p**=0,36<br>p***=0,44 |

Примечание – p* – сравнительные данные первой и второй группы; p** – сравнительные данные второй и третьей группы; p*** – сравнительные данные первой и третьей группы.

Считаем сравнение групп по гендерному признаку корректным, ввиду незначительной разницы соотношения мужчин и женщин в исследуемых группах и отсутствия упоминания в литературе достоверной разницы по активности синоатриального узла у здоровых мужчин и женщин.

## 2.2. Методы исследования

Важной частью исследования явилось изучение изменений электрофизиологических свойства проводящей системы сердца на фоне постоянной электрокардиостимуляции отдельно от влияния метаболической терапии. В связи с этим у каждого пациента была проведена проверка различных параметров до имплантации двухкамерной системы ЭКС, через 3 и 12 месяцев после хирургического лечения в первой части исследования. Оценка различных параметров до имплантации ЭКС, интраоперационно, после имплантации ЭКС, но до применения метаболической терапии и спустя 30 дней после ее отмены, когда действие препарата было полностью нивелировано во второй части исследования.

Важным элементом исследования была демонстрация степени влияния триметазидина дигидрохлорида на различные показатели в зависимости от длительности приема и снижения этого влияния после отмены препарата. Поэтому для определения влияния триметазидина дигидрохлорида на активность синусового и атриовентрикулярного узлов в зависимости от приема медикаментозной терапии сопутствующей патологии проводилась оценка исследуемых параметров через разные временные промежутки в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Частоты сокращений предсердий при поступлении по данным электрокардиограммы: интраоперационно, через 24-48 часов после имплантации ЭКС, через 6 – 8 часов после приема препарата триметазидина дигидрохлорид, через 7, 14, 21, 90 и 180 дней после приема препарата и через 7, 14, 21 и 30 дней после его отмены по данным электрокардиограммы (для этого необходимо перевести ЭКС в режим ODO при допустимой собственной активности сердца или в режим VVI 30 при ее отсутствии). По данным количества предсердной стимуляции при проверке системы ЭКС через 24-48 часов после имплантации ЭКС, через 6-8 часов после приема исследуемого препарата, через 7, 14, 21, 90 и 180 дней после приема

препарата и через 7, 14, 21 и 30 дней после его отмены.

Всем больным для изучения состояния электрофизиологических свойств АВ-узла была проведена оценка точки Венкебаха антеградно и ретроградно при проверке системы ЭКС интраоперационно, через 24-48 часов после имплантации ЭКС, через 6-8 часов после приема препарата триметазидина дигидрохлорид, через 7, 14, 21, 90 и 180 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид и через 7, 14, 21 и 30 дней после его отмены. Для этого необходимо во время проверки перевести ЭКС в режим AAI и постепенно увеличивать частоты стимуляции вплоть до выпадения первых «желудочковых» комплексов для оценки степени проведения АВ-соединения антеградно. Для оценки степени проведения ретроградно необходимо во время проверки перевести ЭКС в режим VVI и постепенно увеличивать частоты стимуляции вплоть до выпадения первых «предсердных» ретроградно проведенных комплексов.

Важной частью исследования является изучение воздействия постоянной электрокардиостимуляции на электрофизиологические свойства синоартиального и атриовентрикулярного узлов отдельно от влияния метаболической терапии в исследуемый временной промежуток. Именно поэтому у каждого пациента была проведена проверка точки Венкенбаха до имплантации ЭКС, после имплантации ЭКС, но до применения метаболической терапии и спустя 30 дней после ее отмены, когда действие препарата полностью нивелировано.

### 2.2.1. Электрокардиография

ЭКГ-исследование выполнялось на аппарате «ЭК12Т-01-Р-Д» (Ростов-на-Дону, Российская Федерация). У всех пациентов в исследуемых группах производилась регистрация ЭКГ в 12 отведениях (3 стандартных, 3 усиленных, 6 грудных отведениях). Скорость записи пленки составляла 25 мм/сек. ЭКГ

обязательно проводилось на всех этапах исследования.

### 2.2.2. Программирование системы ЭКС

Всем больным для оценки количества предсердной и желудочковой стимуляции, общего количества ФП через 3 и 12 месяцев проводилось программирование системы ЭКС в зависимости от марки стимулятора в первой части исследования.

Для оценки количества предсердной и желудочковой стимуляции, антеградной и ретроградной ТВ интраоперационно, через 24-48 часов после имплантации ЭКС, через 6-8 часов после приема препарата триметазидина дигидрохлорид, через 7, 14, 21, 90 и 180 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид и через 7, 14, 21 и 30 дней после его отмены проводилось программирование системы ЭКС в зависимости от марки стимулятора во второй части исследования.

Для стимуляторов фирмы Endurity CORE использовался программатор St. Jude Medical (США). Для стимуляторов фирмы Adapta ADDR01, Vitatron E60A1 и Sensia SEDR01 использовался программатор Medtronic (США).

### 2.2.3. Методы, используемые для оценки качества жизни

Опросник SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form-36) является наиболее часто используемой шкалой по оценке качества жизни в популяции. Данный опросник позволяет комплексно изучить как душевное, так и физическое благополучие у пациента [168]. Оценка качества жизни у пациентов в данной работе проводилась в трех временных промежутках: при выписке из стационара, через 90 и 180 дней приема исследуемого препарата.

Пациенты самостоятельно при выписке заполняли напечатанный опросник,

состоящий из 36 пунктов. В дальнейшем сбор информации производился по телефону при согласии пациента, либо при повторном осмотре в поликлинике.

На основании собранных результатов формировалось 8 шкал. Показатель каждой шкалы варьировался от 0 до 100 баллов, где 100 представляло собой полное здоровье. В качестве оценки результатов оперативного лечения оценивались следующие шкалы:

1. Физическое функционирование (Physical functioning – PF). Данная шкала оценивает толерантность пациента к различным физическим нагрузкам, начиная от самообслуживания (самостоятельно вымыться, одеться), заканчивая интенсивной физической нагрузкой с подъемом на лестницу, длительной ходьбой более 1 километра, подъемом тяжестей. Переносимость физической нагрузки также объективизирована путем проведения теста с ходьбой на беговой дорожке со средней скоростью 5 км/час, угол наклона беговой дорожки 0 градусов.

2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP). Эта шкала оценивает возможность пациента выполнять свою привычную работу, дела по дому и другие повседневные обязанности в зависимости от его физического состояния.

3. Интенсивность боли (Bodily pain – BP). Данная шкала оценивает выраженность болевого синдрома и ее влияние на повседневную жизнь. Этот показатель очень актуален у пациентов после оперативного лечения, поскольку выраженный длительный болевой синдром может значительно снижать качество жизни пациента, несмотря на успешно проведенную операцию и оптимально подобранную медикаментозную терапию.

4. Общее состояние здоровья (General Health – GH). Субъективная оценка пациентом своего общего здоровья, состояния в настоящий момент. Позволяет определить настрой пациента, перспективы лечения.

5. Жизненная активность (Vitality – VT). Производится оценка жизненных

сил пациента, степень его активности, утомляемости после оперативного лечения.

6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF). Данный показатель оценивает психическое и физическое состояние пациента и их влияние на контакт с обществом (общение).

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional – RE). Оценивает насколько настроение пациента, эмоциональное состояние мешает выполнению повседневной работы или другой деятельности.

8. Психическое здоровье (Mental Health – MH). Оценивает настроение пациента, наличие депрессивных состояний, тревоги или положительных эмоций. Высокие показатели данной шкалы свидетельствуют о психическом благополучии, способности продуктивно работать.

По совокупности 8 шкал формируется два компонента здоровья – психологическое и физическое. Каждый компонент здоровья включает в себя по 4 шкалы. Физический компонент здоровья (Physical Health – PH) включает физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли, общее состояние здоровья. Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH) включает в себя: психическое здоровье; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; социальное функционирование; жизненную активность.

Основной целью хирургического лечения БА и приема метаболической терапии является не только профилактика сердечно-сосудистой смерти, но также и улучшение качества жизни пациентов. Таким образом, оценка качества жизни после оперативного лечения является необходимым для оценки эффективности оперативного лечения и оптимально подобранной терапии в отдаленном периоде.

## 2.3. Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводился с использованием программы MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software) и Statistica 11.0 (Stat Soft Inc., США). Для оценки нормальности распределения признаков использовали анализ Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорса. При нормальном распределении результаты представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение (M±SD) с указанием 95,0% доверительного интервала (95,0% ДИ). При распределении, отличном от нормального, значения представлены медианой (Me) с указанием интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей.

В случае нормального распределения признака использовался t-критерий Стьюдента, а при сравнении двух зависимых выборок данных при распределении, отличном от нормального, критерий Вилкоксона.

Оценка влияния одного или нескольких признаков на другой проводилась с помощью одномерного логистического регрессионного анализа, позволяющего моделировать отношения между избранными переменными. Надежность статистических результатов принималась на уровне, не менее, чем 95,0%. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимался за 0,05%.

# ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИВАЕМЫХ МЕТОДОВ ИМПЛАНТАЦИИ ЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ЭЛЕКТРОДОВ: ПАРАГИСЕАЛЬНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ И СТИМУЛЯЦИЯ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

## 3.1. Варианты имплантации эндокардиального правожелудочкового электрода

Существуют несколько вариантов имплантации правожелудочкового электрода: верхушка правого желудочка, межжелудочковая перегородка, левая ножка пучка Гиса и область проекции пучка Гиса [150, 156], (Рисунок 1).

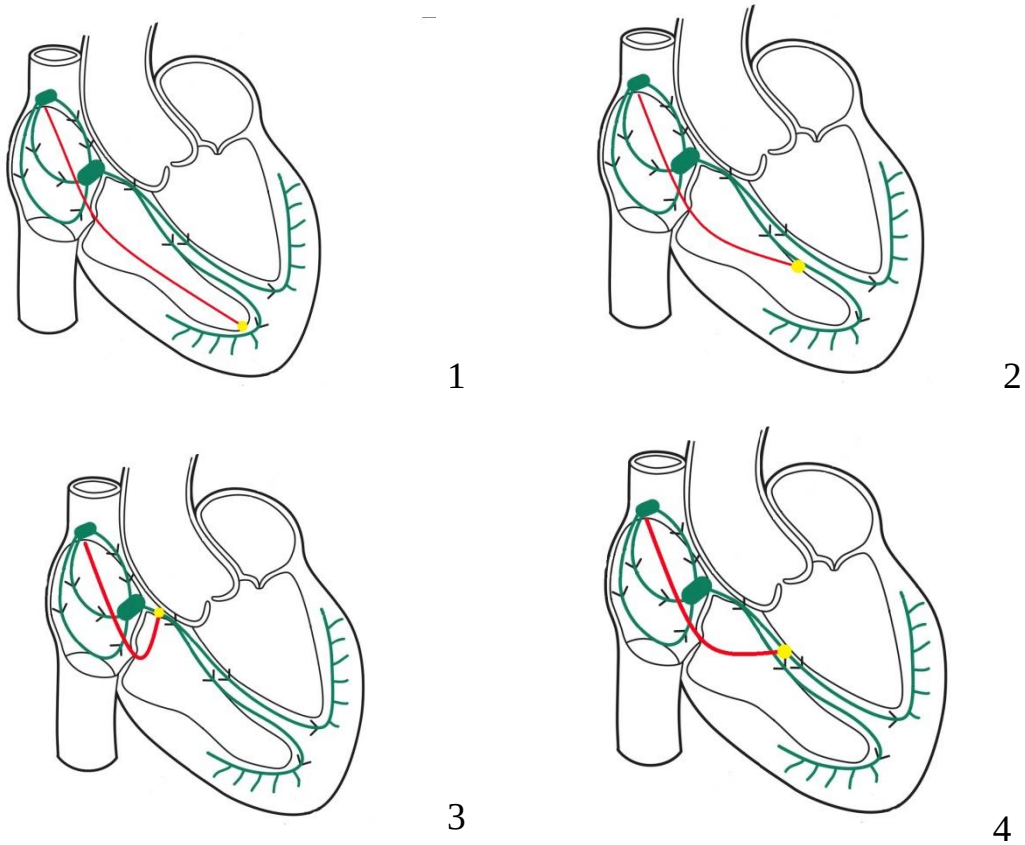


Рисунок 1 – Варианты имплантации правожелудочкового электрода

Примечание – 1 – стимуляция верхушки правого желудочка; 2 – стимуляция средней трети межжелудочковой перегородки; 3 – стимуляция области проекции пучка Гиса; 4 – стимуляция левой ножки пучка Гиса.

Стимуляция верхушки правого желудочка может приводит к пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии, ятрогенной блокаде ЛНПГ и асинхронному сокращению желудочков, что ведет к ремоделированию миокарда [45, 73, 89]. Частота встречаемости этого состояния варьирует от 12,3% до 20,5% по данным разных авторов. Исследования говорят о том, что даже доля стимуляции >20% ассоциирована с развитием пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии [102, 105, 157]. Кроме того, в различных исследованиях продолжительностью 15 лет показана положительная корреляция между вызванной кардиостимулятором кардиомиопатией и длительностью комплекса QRS [141, 144].

Стимуляция левой ножки пучка Гиса и самого пучка Гиса реализует близкое к физиологическому распространение импульса по проводящей системе сердца [74, 102, 105, 130, 155, 157, 185,].

Имплантация электрода в пучок Гиса осуществляется по 4 методикам [38]:

1. Имплантация на стилете – при данной технике имплантации применяются эндокардиальные электроды с активным механизмом фиксации. Для имплантации в область пучка Гиса используется стандартный J-образный стилет, изогнутым вручную кнаружи и несколько септально. Электрод вводится в полость правого предсердия, в него вставляется сформированный стилет, и затем с помощью продольных смещений и поворотов стилета вокруг своей оси выполняется картирование межпредсердной и межжелудочковой перегородки в области атриовентрикулярной борозды с последующей фиксацией электрода стандартным способом в области регистрации потенциала пучка Гиса и селективного или неселективного захвата проводящей системы при стимуляции с дистального полюса имплантируемого электрода. Данная методика позволяет довольно легко позиционировать электрод в области АВ-узла и пучка Гиса, но недостаточная жесткость системы мешает введению фиксирующей спирали электрода непосредственно в ткань АВ-узла или пучка Гиса. Это значительно повышает

вероятность дислокации электрода и повышение порога стимуляции в послеоперационном периоде [74].

2. Имплантация на стилете через доставочный интродьюсер. Доставочные интродьюсеры для имплантации левожелудочкового электрода в венозную систему сердца могут использоваться и при стимуляции пучка Гиса. Использование интродьюсера придает системе достаточную жесткость, а применение стилета с септальным изгибом позволяет имплантировать электрод практически под прямым углом к эндокарду. Это повышает качество фиксации электрода и способствует снижению порога стимуляции. Важным моментом является соответствие длины интродьюсера и длины электрода [57]. Недостаточная величина «амортизационной» петли повышает риск дислокации или микродислокации электрода во время удаления интродьюсера.

3. Имплантация бесстилетного электрода через управляемый доставочный интродьюсер. При этой методике бесстилетный электрод с помощью управляемого интродьюсера вводится в полость правого предсердия или правого желудочка и фиксируется в области регистрации электрограммы пучка Гиса. После этого интродьюсер удаляется разрезанием.

4. Имплантация бесстилетного электрода через модифицированный управляемый интродьюсера. Создание септального изгиба значительно облегчает картирование пучка Гиса и надежную фиксацию электрода. В связи с утратой септального изгиба через 5-7 мин пребывания интродьюсера в сосудистом русле, у некоторых пациентов повторная модификация доставочного устройства выполнялась до 2-4 раз.

Применение методики гисиальной стимуляции значительно увеличивает время операции и рентгеноскопии, ее стоимость, повышает риски послеоперационных осложнений [57, 103, 113, 114, 115, 133]. Кроме этого, у некоторых пациентов анатомические особенности (прежде всего - дилатация правого предсердия) не

позволяют эффективно имплантировать электрод в проводящую систему [127, 128, 129, 153]. Высокий и нестабильный порог стимуляции, низкая амплитуда волны R и повреждение ножки пучка Гиса в ходе имплантации [97, 116, 154] ограничивают применимость этого метода, особенно у пациентов с блокадой в самом пучке Гиса. Требует значительного внимания нарушение АВ-проводимости в процессе операции. Нарушение АВ-проводимости может быть связано с повреждением артерии АВ-узла, но более вероятно – механическим повреждением ткани пучка Гиса, которое встречается в 1,1% случаев физиологической стимуляции [151, 198].

Ограничения имеющихся доставочных систем привели к развитию новых методик имплантации электродов в пучок Гиса. Одной из них является использование телескопической системы с введением неуправляемого интродьюсера с септальным изгибом через интродьюсер для коронарного синуса [197]. Еще одна альтернативная методика имплантации, предложенная M.Orlov с соавт. в 2019 г. подразумевает одновременное использование интродьюсера и стилета [158]. Главным преимуществом данной методики является возможность имплантации любого эндокардиального электрода с активной фиксацией. С другой стороны, использование интродьюсера увеличивает стоимость процедуры, а необходимость одновременного управления интродьюсера, стилетом и электродом во время фиксации последнего значительно повышает сложность манипуляций и риск осложнений. В последние годы появились сообщения о возможности имплантации в проводящую систему стилетных электродов, имеющих выдвигаемую спираль, с помощью специализированных интродьюсеров с септальным изгибом [169, 139].

Одним из показаний для стимуляции пучка Гиса является планируемая катетерная аблация атриовентрикулярного (АВ) узла при неконтролируемых предсердных тахиаритмиях [121, 126, 187]. Но в нашем исследовании таких пациентов не было, так как постоянная форма фибрилляции предсердий являлась критерием исключения.

Кардиостимуляция из левой ножки пучка Гиса – впервые продемонстрированный в 2017 г. W. Huang и соавт. [91]. Преимущества, заключающиеся в небольшой длительности комплекса QRS, низком пороге стимуляции, высокой амплитуде волны R и легкой фиксации и коррекции блокады ЛНПГ, сделали этот вариант стимуляции методом, который широко применяется в клинической практике [104, 159, 90, 140, 119]. Имплантация эндокардиального электрода в левую ножку пучка Гиса требует специального доставочного интродьюсера, тем самым увеличивает стоимость операции, а использование этого интродъюсера увеличивает продолжительность операции.

Учитывая большое количество осложнений при верхушечной стимуляции, высокую стоимость доставочных устройств при стимуляции пучка Гиса и левой ножки пучка Гиса при хирургическом лечении пациентов, участвующих в нашем исследование, мы отказались от данных методик.

## 3.2. Клиническая характеристика пациентов сравниваемых групп

Для стандартизации исследования и уменьшения погрешности в дальнейших расчетах при определении эффективности влияния триметазидина дигидрохлорида на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца нам необходимо было выбрать между двумя методиками имплантации правожелудочкого электрода: парагисеальная стимуляция и стимуляция средней трети МЖП.

Для этого, перед основным исследованием, было сформировано две группы пациентов с постоянной АВ-блокадой 3 степени.

В данной части работы вошли пациенты, оперированные с января 2016 по декабрь 2017 года.

Все больные были разделены на две группы. Первой группе пациентов (n=51) выполнялась имплантация постоянной двухкамерной системы ЭКС с имплантацией

правожелудочкового электрода в парагисеальную область. Второй группе пациентов (n=53) выполнялась имплантация постоянной двухкамерной системы ЭКС с имплантацией правожелудочкового электрода в среднюю треть МЖП. Это дает возможность оценить изменения активности атриовентрикулярного узла, переносимости физической нагрузки и общего количества пароксизмов ФП в зависимости от области имплантации системы правожелудочкового эндокардиального электрода.

Средний возраст пациентов 71,63±8,74 лет. Пациенты мужского и женского пола в обеих группах встречались в равном соотношении, p=0,23. В сопутствующей патологии ведущее место занимали: гипертоническая болезнь (91,0% и 94,0%, p=0,22), ХСН (83,0% и 87,0%, p=0,25), ИБС (68,0% и 65,0%, p=0,37), ПИКС (13,0% и 14,0%, p=0,11), заболевания периферических артерий (7,0%,и 6,0%, p=0,08), заболевания щитовидной железы (7,0% и 5,0%, p=0,09), хронический гастрит (27,0% и 23,0%, p=0,11) и сахарный диабет (13,0% и 20,0% соответственно, p=0,10). Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Клинико-статистические характеристики сравниваемых групп

| Критерий | 1 группа (n=51) | 2 группа (n=53) | p |
|---|---|---|---|
| Средний возраст | 70,89±11,4 | 72,07±10,4 | p*=0,12 |
| Пол | 27 (52,9%) мужчин, 24 (47,1%) женщин | 29 (54,7%) мужчин, 24 (45,3%) женщин | p*=0,23 |
| Количество сопутствующих заболеваний на одного пациента | 3,11±1,03 | 2,93±0,95 | p*=0,09 |

Примечание – p* – сравнительные данные первой и второй группы.

Данная часть исследования проводилась в 3 этапа. На первом этапе (поступление в стационар для хирургического лечения) была оценена переносимость

физической нагрузки (дальность ходьбы). На втором этапе (три месяца после хирургического лечения) были оценены переносимость физической нагрузки, процент собственных желудочковых сокращений, общее количество пароксизмов ФП после имплантации системы ЭКС. На третьем этапе (9 месяцев после хирургического лечения) были оценены переносимость физической нагрузки, процент собственных желудочковых сокращений, общее количество пароксизмов ФП после имплантации системы ЭКС. Таким образом, была проведена оценка электрофизиологических свойств и переносимости физической нагрузки по 7 критериям на 3 этапах исследования.

## 3.3. Сравнение результатов воздействия разных методик имплантации эндокардиального желудочкового электрода на различные интраоперационные и послеоперационные показатели

Средняя продолжительность операции в первой группе составляла 89,0±11,1 минут. Во второй группе составляла 65,0±12,7 минут. Средняя длительность пребывания больных в стационаре у первой группы 13,0±1,6 дней, предоперационный период – 1,4±0,5 дня, во второй группе 7,9±0,9 дней, предоперационный период – 1,5±0,6 дня.

В первой группе средний порог стимуляции по желудочковому электроду во время операции 1,6V±0,3, во второй 0,6V±0,1. Амплитуда R-волны 4,6mV±0,6 и 14,6V±0,9 соответственно.

В первой группе через 24 часа отмечено повышение среднего порога стимуляции до 2,1V±0,5 (увеличение на 23,8%, p=0,02), во второй группе изменений не отмечено. Через 7 дней после имплантации ЭКС в первой группе выявлено у 9 (17,6%) пациентов повышение порога стимуляции более 6,0V. Через 3 месяца было выявлено еще у 7 (13,7%) пациентов повышение порога стимуляции более 6,0V и у 5

(9,8%) пациентов нестабильный порог стимуляции с неэффективной стимуляцией, обнаруженной по СКМ ЭКГ. Этим пациентам была выполнена повторная операция с репозицией желудочкового электрода  в среднюю треть МЖП. Во второй группе исследования изменений не отмечено.

В данной части исследования важным было определить изменения переносимости физической нагрузки, количества собственных желудочковых комплексов, общего количества пароксизмов ФП в зависимости от области имплантации эндокардиального желудочкового электрода.

Мы оценили воздействие постоянной электрокардиостимуляции на средний процент количества собственных желудочковых комплексов при проверке системы ЭКС через 3 и 9 месяцев после хирургического лечения имплантации системы ЭКС (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительные данные собственных желудочковых комплексов в условиях постоянной электрокардиостимуляции

| Средний процент собственных желудочковых комплексов | 1 группа (n=51) | 2 группа (n=53) |
|---|---|---|
| Через 3 месяца после имплантации ЭКС, % | 98,8±3,4 | 99,0±2,9 |
| Через 9 месяцев после имплантации ЭКС, % | 98,4±3,3 | 99,1±3,3 |
| p | p=0,19 | p=0,24 |

Исходя из данных, представленных в табл. 5, воздействие на средний процент количества собственных желудочковых комплексов при имплантации эндокардиального правожелудочкового электрода в парагисиальную область статистически незначимо: 98,8 через 3 месяца после имплантации ЭКС и 98,4 через 9 месяцев после имплантации ЭКС в первой группе (p=0,19). 99,0 через 3 месяца после

имплантации ЭКС и 99,1 через 9 месяцев после имплантации ЭКС (p=0,24) во второй группе.

Таким образом, в обеих группах наблюдения постоянная ЭКС не сопровождалась изменением среднего процента собственных желудочковых комплексов.

Оценка переносимости физической нагрузки проводилась по данным теста с ходьбой на беговой дорожке со средней скоростью 5 км/час (угол наклона беговой дорожки 0 градусов) на момент поступления в стационар для оперативного лечения, через 3 и 9 месяцев после имплантации двухкамерной системы ЭКС (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительные данные дистанции ходьбы в условиях постоянной электрокардиостимуляции

| Среднее количество пройденных метров, м | 1 группа (n=51) | 2 группа (n=53) |
|---|---|---|
| На момент поступления в стационар | 643±231 | 661±227 |
| Через 3 месяца после имплантации ЭКС | 941±327 | 963±315 |
| p через 3 месяца после имплантации ЭКС | 0,01 | 0,01 |
| Через 9 месяцев после имплантации ЭКС | 952±323 | 971±314 |
| p через 9 месяцев после имплантации ЭКС | 0,01 | 0,01 |

Из данных, приведенных в табл. 6, продемонстрированно, что дистанция ходьбы в первой группе через 3 месяца после имплантации ЭКС увеличилась статистически значимо (643 при поступлении и 941 через 3 месяца после имплантации ЭКС, увеличение на 31,7%, p=0,01). Через 9 месяцев после имплантации системы ЭКС дальнейшее увеличение дистанции ходьбы отсутствует (p=0,26).

Во второй группе через 3 месяца после имплантации ЭКС увеличилось статистически значимо (661 при поступлении и 963 через 3 месяца после имплантации ЭКС, увеличение на 31,4%, p=0,01). Через 9 месяцев после имплантации системы ЭКС дальнейшее увеличение дистанции ходьбы отсутствует (p=0,39), но по сравнению с моментом поступления увеличение дистанции ходьбы

статистически значимое.

Оценка количества пароксизмов фибрилляции предсердий проводилась по данным, полученным при программировании системы ЭКС через 3 и 9 месяцев после имплантации двухкамерной системы ЭКС путем определения процента фибрилляции предсердий от общего количества комплексов.

Таблица 7 – Сравнительные данные процента пароксизмов фибрилляции предсердий в условиях постоянной электрокардиостимуляции

| Средний процент пароксизмов ФП, % | 1 группа (n=51) | 2 группа (n=53) |
|---|---|---|
| Через 3 месяца после имплантации ЭКС | 6,4±2,1 | 6,7±1,9 |
| Через 9 месяцев после имплантации ЭКС | 7,6±2,0 | 7,8±1,9 |
| p | 0,041 | 0,048 |

Из данных, приведенных в Таблице 7, продемонстрированно, что средний процент пароксизмов фибрилляции предсердий в первой группе через 3 и 9 месяцев после имплантации ЭКС изменился статистически значимо (6,4% через 3 месяца и 7,6% через 9 месяцев после имплантации ЭКС, p=0,041). Во второй группе через 3 и 9 месяцев после имплантации ЭКС изменился статистически значимо (6,7% через 3 месяца и 7,8% через 9 месяцев после имплантации ЭКС, p=0,048).

Эти данные говорят о том, что в обеих группах исследования по 7 критериям разницы не отмечено. Из этого можно сделать вывод, что выбор между парагисеальной стимуляцией и стимуляцией средней трети межжелудочковой перегородки не влияет на переносимость физической нагрузки, процент собственных желудочковых комплексов и средний процент фибрилляции предсердий в исследуемый временной промежуток. Но продолжительность операции, в первой группе больше на 27% по сравнению со второй, продолжительность пребывания в стационаре больше на 39,2% и у 41,2% пациентов потребовалось повторное хирургическое вмешательство – репозиция желудочкового электрода.

Проанализировав полученные данные, мы приняли решение, у всех пациентов участвующих в дальнейшем исследовании, имплантировать желудочковый эндокардиальный электрод в среднюю треть МЖП.

## 3.4. Имплантация двухкамерной системы электрокардиостимуляции у исследуемых пациентов

В условиях отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» в период с 2016 по 2021 года были прооперированы более 2,5 тысяч человек. Выполнено 504 радиочастотных аблаций: 181 (35,8%) пациентов с трепетанием предсердий, 126 (25,0%) с пароксизмальной атриовентрикулярной re-entry-тахикардией, 72 (14,2%) с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, 66 (13,1%) с синдромом предвозбуждения желудочков, 57 (11,2%) с желудочковая экстрасистолией, 4 (0,7%) с предсердной экстрасистолией. 2028 пациентам имплантированы системы ЭКС: 1635 двухкамерных и 393 однокамерных, в том числе 857 замен батареи ЭКС и 778 случаев первичной имплантации: 261 (33,5%) пациент с АВ-блокадой 3 степени, 258 (33,2%) пациентов с СССУ, 157 (20,2%) с АВ-блокадой 2 степени, 102 (13,1%) с брадисистолической формой фибрилляции предсердий.

Всем пациентам, которые участвовали в исследование была выполнена имплантация постоянной системы ЭКС. Использовались двухкамерные ЭКС St. Jude Medical (Endurity Core) и Medtronic (Adapta ADDR01, Vitatron E60A1 и Sensia SEDR01) с активными электродами.

У всех пациентов имплантации постоянного двухкамерного ЭКС выполнялась по стандартной методике [31, 33]. Под местной анестезией в левой дельтоидо-пекторальной области выполнялся разрез. Ложе корпуса, в зависимости от

конституции человека и выраженности подкожно-жировой клетчатки, а так же желания самого пациента формировалось в подкожно-жировой клетчатке, толще большой грудной мышце или использовался подмышечный доступ (косметический способ). У 295 пациентов (73,8%) ложе формировалось в подкожно-жировой клетчатке. У 97 пациентов (24,3%) в толще большой грудной мышце и у 8 пациентов (1,9%) использовался подмышечный доступ. Считается, что у пациентов астеничного телосложения, плохо выраженной подкожно-жировой клетчаткой предпочтительно формировать ложе в толще большой грудной мышце. Это снижает риски внешних механических повреждения ложа ЭКС и дислокации ЭКС, формирования «пролежня» корпуса стимулятора, снижает риски гнойных осложнений, но увеличивает время самой операции и риски формирования гематомы. У молодых пациентов, которым был важен максимальных косметический эффект, был использован подмышечный способ имплантации ЭКС. Он состоит из двух этапов: пунктируется и катетеризируется подключичная вена по методики Сельдингера. Место прокола кожи расширяется скальпелем до размера 5-6 миллиметров в длину. Эндокардиальный электрод для электрокардиостимуляции проводится в кровеносное русло, позиционируется под рентгеноскопическим контролем. Лигатурой, проведенной под электродом, последний подшивается к окружающим тканям в месте пункции. Вторым этапом осуществляется хирургический доступ для имплантации корпуса электрокардиостимулятора. Выполняется разрез длиной 5-6 сантиметров по нижнему краю роста волос в подмышечной области. Через этот разрез под большой грудной мышцей на передней поверхности ребер формируется ложе для корпуса ЭКС. Таким образом, электрокардиостимулятор располагается на полкорпуса латеральнее и ниже, чем при формировании ложа типичным способом с разрезом по передней поверхности грудной клетки в подключичной или дельтоидопекторальной области. Кроме того, аппарат залегает глубже, чем обычно – в ретропекторальном клетчаточном

пространстве, а не в толще большой грудной мышцы или подкожной жировой клетчатки. Необходимо отметить, что, несмотря на относительную удаленность (до 10 сантиметров) от разреза кожи, формирование ложа подобным способом малотравматично, так как при этом приходится проходить через достаточно рыхлую ретропекторальную клетчатку, легко подвергающуюся разделению. После того, как ложе сформировано, корнцанг или интродьюсер проводится в толще клетчатки и мышц из подмышечной раны в подключичную. Захватывается коннекторная часть электрода и последний проводится в подмышечную рану. Электроды присоединяются к электрокардиостимулятору, который укладывается в сформированное ложе. Обе раны ушиваются послойно с оставлением внутрикожных швов [29].

При использовании стандартных методик эндокардиальные электроды проводились через просвет подключичной вены или головной вены. У 295 пациентов (73,8%) электроды проводились через просвет подключичной вены по методике Сельдингера. Выбор способа проведения электрода осуществлялся интраоперационно и зависел от ширины реберно-ключичного пространства. У худых пациентов (астеников) с узкой грудной клеткой осуществлялось проведение электродов через головную вену (97 пациентов, 24,3%) с целью минимизации вероятности повреждения (перелома) электродов в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Эндокардиальные электроды с упором устанавливались в области средней трети МЖП правого желудочка и ушка правого предсердия с удовлетворительными параметрами без формирования избыточной/недостаточной петли. К электродам подключался и имплантировался в ложе, сформированное в подкожно-жировой клетчатке, электрокардиостимулятор. Выполнялся послойный шов раны. Накладывалась асептическая повязка.

Средняя продолжительность операции в нашем исследовании составляла

67,0±13,5 минут. Средняя длительность пребывания больных в стационаре 8,0±1,2 дней, предоперационный период – 1,7±0,8 дня.

У трех пациентов (0,75%) в раннем послеоперационном периоде отмечалось осложнение в виде гематомы ложа ЭКС, все они получали антикоагулянтную терапию. Гематома часто является следствием либо приема антитромботической терапии [82, 93, 99], либо повреждения сосудов и неэффективного гемостаза по ходу выполнения операции [164]. Её распространенность составляет 0,2-16% [112, 189]. Возраст, пол, монотерапия антиагрегантами или антикоагулянтами в адекватных дозах, вид сосудистого доступа, вид имплантируемого устройства, особенности формирования ложа не всегда взаимосвязаны с развитием гематомы по данным международной литературы [42, 107]. Исходы формирования гематомы ложа многообразны. Она может лизироваться самостоятельно без медицинского вмешательства, может потребовать отмены антитромботической терапии на определенный срок, а также закончиться ревизией ложа в операционной. Во всех перечисленных случаях резко возрастает риск развития инфекционных осложнений, в среднем в 9 раз [79]. Профилактика гематом ложа ЭКС является актуальной проблемой современной сердечно-сосудистой хирургии. Методом профилактики гематом может служить применение местных гемостатических средств. Одним из таких средств является неполная серебряная соль полиакриловой кислоты [8, 50, 106]. В нашем исследование это средство не использовалось.

Все три случаю закончились ревизией ложа ЭКС в условиях операционной на 4 сутки после хирургического лечения. В ходе ревизии было обнаружено, что интраоперационно не осуществлялся достаточный гемостаз. После выполнения тщательного гемостаза и коагуляции при ревизии ложа повторных гематом не отмечалось.

## 3.5. Резюме

Существуют различные способы имплантации эндокардиального правожелудочкового электрода: верхушка правого желудочка, межжелудочковая перегородка, левая ножка пучка Гиса и область проекции пучка Гиса [150, 156].

Учитывая большое количество осложнений при верхушечной стимуляции, высокую стоимость доставочных устройств при стимуляции пучка Гиса и левой ножки пучка Гиса при хирургическом лечении пациентов, участвующих в нашем исследование, мы отказались от данных методик.

Для стандартизации исследования и уменьшения погрешности в дальнейших расчетах при определении эффективности влияния триметазидина дигидрохлорида на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца нам необходимо было выбрать между двумя методиками имплантации правожелудочкого электрода: парагисеальная стимуляция и стимуляция средней трети МЖП.

Для этого, перед основным исследованием, было сформировано две группы пациентов с постоянной АВ-блокадой 3 степени. Первой группе пациентов (n=51) выполнялась имплантация постоянной двухкамерной системы ЭКС с имплантацией правожелудочкового электрода в парагисеальную область. Второй группе пациентов (n=53) выполнялась имплантация постоянной двухкамерной системы ЭКС с имплантацией правожелудочкового электрода в среднюю треть МЖП.

Опираясь на полученные данные, мы сделали вывод, что выбор между парагисеальной стимуляцией и стимуляцией средней трети межжелудочковой перегородки не влияет на переносимость физической нагрузки, процент собственных желудочковых комплексов и средний процент фибрилляции предсердий в исследуемый временной промежуток. Но продолжительность операции, в группе с парагисеальной стимуляцией больше на 27% ($p<0,05$) по сравнению со второй, продолжительность пребывания в стационаре больше на

39,2% ($p<0,05$) и у 41,2% пациентов потребовалось повторное хирургическое вмешательство – репозиция желудочкового электрода.

Проанализировав полученные данные, мы приняли решение, у всех пациентов участвующих в дальнейшем исследовании, имплантировать желудочковый эндокардиальный электрод в среднюю треть МЖП.

# ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ПОСТОЯННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ НА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА, ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И ОБЩЕГО КОЛИЧЕСТВА ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

## 4.1. Воздействие постоянной электрокардиостимуляции на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца

Оценка электрофизиологических свойств проводящей системы сердца в условиях постоянной электрокардиостимуляции проводилась у всех пациентов по одинаковым критериям вне зависимости от формы БА, сопутствующей патологии, возраста, пола и модели ЭКС. Именно поэтому в первой части исследования были сформированы три группы пациентов, где критерием стратификации является основная патология: первой группе пациентов (n=100) выполнялась операция имплантация постоянной двухкамерной системы ЭКС по поводу синдрома слабости синусового узла; второй группе пациентов (n=99) выполнялась операция имплантация постоянной двухкамерной системы ЭКС по поводу атриовентрикулярной блокады 2 степени; третьей группе пациентов (n=101) выполнялась операция имплантация постоянной двухкамерной системы ЭКС по поводу атриовентрикулярной блокады 3 степени.

Оценка активности синусового узла проводилась по данным количества предсердной стимуляции при проверке системы ЭКС через 3 и 12 месяцев после хирургического лечения имплантации системы ЭКС (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительные данные процента собственных предсердных комплексов в условиях постоянной электрокардиостимуляции

| Средний процент количества собственных предсердных комплексов | 1 группа (n=100) | 2 группа (n=99) | 3 группа (n=101) |
|---|---|---|---|
| Через 3 месяца после имплантации ЭКС, % | 10,0±3,3 | 97,0±2,3 | 97,5±3,3 |
| Через 12 месяцев после имплантации ЭКС, % | 10,9±3,6 | 97,0±2,3 | 97,5±3,3 |
| P | p=0,39 | p=0,40 | p=0,38 |

Из данных, приведенных в Таблице 8, продемонстрировано, что воздействие на средний процент собственных предсердных комплексов стимулятора статистически незначимое: 10,03 через 3 месяца после имплантации ЭКС и 10,98 через 12 месяцев после имплантации ЭКС (p=0,34) в первой группе. 97,0 через 3 месяца после имплантации ЭКС и 97,0 через 12 месяцев после имплантации ЭКС (p=0,40) во второй группе. 97,5 через 3 месяца после имплантации ЭКС и 97,5 через 12 месяцев после имплантации ЭКС (p=0,38) в третьей группе.

Также мы оценили воздействие постоянной электрокардиостимуляции на средний процент количества собственных желудочковых комплексов при проверке системы ЭКС через 3 и 12 месяцев после хирургического лечения имплантации системы ЭКС. Исходя из данных, представленных в Таблице 9, воздействие на средний процент количества собственных желудочковых комплексов стимулятора статистически незначимо: 95,8 через 3 месяца после имплантации ЭКС и 95,8 через 12 месяцев после имплантации ЭКС в первой группе (p=0,5). 24,8 через 3 месяца после имплантации ЭКС и 24,4 через 12 месяцев после имплантации ЭКС (p=0,35) во второй группе. 1,8 через 3 месяца после имплантации ЭКС и 1,7 через 12 месяцев после имплантации ЭКС (p=0,32) в третьей группе.

Таблица 9 – Сравнительные данные собственных желудочковых комплексов в условиях постоянной электрокардиостимуляции

| Средний процент собственных желудочковых комплексов | 1 группа (n=100) | 2 группа (n=99) | 3 группа (n=101) |
|---|---|---|---|
| Через 3 месяца после имплантации ЭКС, % | 95,8±3,9 | 24,8±6,0 | 1,8±0,6 |
| Через 12 месяцев после имплантации ЭКС, % | 95,8±4,0 | 24,4±6,4 | 1,7±0,6 |
| p | p=0,5 | p=0,35 | p=0,12 |

Таким образом, в группах наблюдения постоянная ЭКС не сопровождалась изменением среднего процента собственных желудочковых и предсердных комплексов.

## 4.2. Зависимость переносимости физической нагрузки от воздействия постоянной электрокардиостимуляции

Оценка переносимости физической нагрузки проводилась по данным количества пройденных метров на момент поступления в стационар для оперативного лечения, через 3 и 12 месяцев после хирургического лечения – имплантации двухкамерной системы ЭКС.

Из данных, приведенных ниже в Таблице 10, продемонстрированно, что дистанция ходьбы в первой группе через 3 месяца после имплантации ЭКС увеличилась статистически значимо (890 при поступлении и 1140 через 3 месяца после имплантации ЭКС, увеличение на 21,9%, p=0,003). Через 12 месяцев после имплантации системы ЭКС дальнейшее увеличение дистанции ходьбы отсутствует (p=0,46), но по сравнению с моментом поступления увеличение дистанции ходьбы

статистически значимое (на 21,4%, p=0,02). Повышение толерантности к физической нагрузке вызвано в первую очередь устранением БА, путем имплантации ЭКС.

Таблица 10 – Сравнительные данные дистанции ходьбы в условиях постоянной электрокардиостимуляции

| Среднее количество пройденных метров, м | 1 группа (n=100) | 2 группа (n=99) | 3 группа (n=101) |
|---|---|---|---|
| На момент поступления в стационар | 890±432 | 868±423 | 637±296 |
| Через 3 месяца после имплантации ЭКС | 1140±526 | 1103±512 | 1083±537 |
| p через 3 месяца после имплантации ЭКС | 0,003 | 0,02 | 0,001 |
| Через 12 месяцев после имплантации ЭКС | 1133±526 | 1100±514 | 1017±485 |
| p через 12 месяцев после имплантации ЭКС | 0,003 | 0,02 | 0,001 |

Во второй группе через 3 месяца после имплантации ЭКС увеличилось статистически значимо (868 при поступлении и 1103 через 3 месяца после имплантации ЭКС, увеличение на 21,31%, p=0,02). Через 12 месяцев после имплантации системы ЭКС дальнейшее увеличение дистанции ходьбы отсутствует (p=0,49), но по сравнению с моментом поступления увеличение дистанции ходьбы статистически значимое (на 21,1%, p=0,02). В третьей группе через 3 месяца после имплантации ЭКС увеличилось статистически значимо (637 при поступлении и 1083 через 3 месяца после имплантации ЭКС, увеличение на 41,19%, p=0,001). Через 12 месяцев после имплантации системы ЭКС отмечается уменьшение дистанции ходьбы на 6,1% (p=0,024), но по сравнению с моментом поступления увеличение дистанции ходьбы статистически значимое (на 37,4%, p=0,001).

Из этого можно сделать вывод, что постоянная электрокардиостимуляция статистически значимо улучшает переносимость физической нагрузки через 3 и 12 месяцев у пациентов с СССУ и АВ-блокадой 2 степени. Однако у пациентов с АВ-

блокадой 3 степени через 3 месяца после имплантации системы ЭКС значительно увеличивается дистанция ходьбы, а спустя 12 месяцев это значение уменьшается, что говорит об отрицательном влиянии постоянной правожелудочковой электрокардиостимуляции, но сравнивая с моментом поступления, дистанция ходьбы увеличилась достоверно. Улучшение показателей теста с ходьбой обусловлено устранением симптомов БА путем имплантации ЭКС, но в отдаленный послеоперационный период мы наблюдаем нарастание отрицательного влияния постоянной правожелудочковой электрокардиостимуляции, так как данная стимуляция является нефизиологической.

## 4.3. Воздействие постоянной электрокардиостимуляции на средний процент пароксизмов фибрилляции предсердий

Оценка количества пароксизмов фибрилляции предсердий проводилась по данным, полученным при программировании системы ЭКС через 3 и 12 месяцев после хирургического лечения имплантации двухкамерной системы ЭКС путем определения процента фибрилляции предсердий от общего количества комплексов.

Таблица 11 – Сравнительные данные процента пароксизмов фибрилляции предсердий в условиях постоянной электрокардиостимуляции

| Средний процент пароксизмов ФП, % | 1 группа (n=100) | 2 группа (n=99) | 3 группа (n=101) |
|---|---|---|---|
| Через 3 месяца после имплантации ЭКС | 0,071±0,1 | 0,96±0,7 | 6,5±2,9 |
| Через 12 месяцев после имплантации ЭКС | 0,072±0,1 | 1,0±0,8 | 7,68±3,6 |
| P | 0,354 | 0,01 | 0,03 |

Из данных, приведенных в Таблице 11, продемонстрированно, что средний процент пароксизмов фибрилляции предсердий в первой группе через 3 и 12 месяцев

после имплантации ЭКС статистически значимо не изменился (0,71% через 3 месяца и 0,72% через 12 месяцев после имплантации ЭКС, p=0,354). Во второй группе через 3 и 12 месяцев после имплантации ЭКС статистически значимо изменился (0,96% через 3 месяца и 1,0% через 12 месяцев после имплантации ЭКС, увеличение на 4,0%, p=0,01). В третьей группе через 12 месяцев после имплантации ЭКС статистически значимо увеличился процент пароксизмов ФП (6,5% через 3 месяца и 7,68% через 12 месяцев после имплантации ЭКС, увеличение на 13,36%, p=0,03). Эти данные говорят о том, что в отдаленном послеоперационном периоде на фоне правожелудочковой электрокардиостимуляции, сердце сокращается не физиологически и является причиной повышения риска развития фибрилляции предсердий.

Таким образом, с увеличением процента правожелудочковой электрокардиостимуляция статистически значимо увеличивается процент пароксизмов ФП. У пациентов с СССУ (1 группа) процент пароксизмов ФП статистически значимо не изменился (процент желудочковой стимуляции 4,16), у пациентов с АВ-блокадой 2 степени увеличился на 4,0% (p=0,01) при проценте желудочковой стимуляции 70,83%, а у пациентов с АВ-блокадой 3 степени (3 группа) на 13,36% (p=0,03) при проценте желудочковой стимуляции 98,7%. Это говорит о том, что с увеличением правожелудочковой стимуляции значительно увеличивается процент пароксизмов ФП. Это также подтверждает отрицательный эффект правожелудочковой электрокардиостимуляции.

## 4.4. Резюме

Постоянная электрокардиостимуляция статистически значимо улучшает переносимость физической нагрузки через 3 и 12 месяцев у пациентов с СССУ и АВ-блокадой 2 степени. У пациентов с АВ-блокадой 3 степени через 3 месяца после

имплантации системы ЭКС увеличивается дистанция ходьбы, но через 12 месяцев это значение уменьшается, что говорит об отрицательном влиянии постоянной правожелудочковой электрокардиостимуляции, но сравнивая с моментом поступления, дистанция ходьбы увеличилась достоверно. Улучшение показателей теста с ходьбой обусловлено устранением симптомов БА путем имплантации ЭКС, но в отдаленный послеоперационный период мы наблюдаем нарастание отрицательного влияния постоянной правожелудочковой электрокардиостимуляции, так как данная стимуляция является нефизиологической.

С увеличением процента правожелудочковой электрокардиостимуляция статистически значимо увеличивается процент пароксизмов ФП. У пациентов с СССУ (1 группа) процент пароксизмов ФП статистически значимо не изменился (процент желудочковой стимуляции 4,16), у пациентов с АВ-блокадой 2 степени увеличился на 4,0% (p=0,01) при проценте желудочковой стимуляции 70,83%, а у пациентов с АВ-блокадой 3 степени (3 группа) на 13,36% (p=0,03) при проценте желудочковой стимуляции 98,7%. Это говорит о том, что с увеличением правожелудочковой стимуляции значительно увеличивается процент пароксизмов ФП. Это также подтверждает отрицательный эффект правожелудочковой электрокардиостимуляции. С увеличением процента правожелудочковой электрокардиостимуляции статистически значимо увеличивается процент пароксизмов ФП. У пациентов с СССУ (1 группа) процент пароксизмов ФП статистически значимо не изменился (процент желудочковой стимуляции 4,16), у пациентов с АВ-блокадой 2 степени увеличился на 4,0% (p=0,01) при проценте желудочковой стимуляции 70,83%, а у пациентов с АВ-блокадой 3 степени (3 группа) на 13,36% (p=0,03) при проценте желудочковой стимуляции 98,7%. Это говорит о том, что с увеличением правожелудочковой стимуляции значительно увеличивается процент пароксизмов ФП. Это также подтверждает отрицательный эффект правожелудочковой электрокардиостимуляции.

# ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЛИЯНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА НА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СИНОАТРИАЛЬНОГО И АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО УЗЛА В УСЛОВИЯХ ПОСТОЯННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

## 5.1. Влияние триметазидина дигидрохлорида на электрофизиологические свойства синоатриального узла в условиях постоянной электрокардиостимуляции

Оценка электрофизиологических свойств проводящей системы сердца в условиях постоянной электрокардиостимуляции при применении триметазидина дигидрохлорида в составе комплексной терапии сопутствующей патологии проводилась у всех пациентов по одинаковым критериям вне зависимости от формы БА, сопутствующей патологии, возраста, пола и модели ЭКС.

Оценка активности синусового узла по частоте сокращений предсердий проводилась по данным электрокардиограммы на момент поступления, через 24-48 часов после имплантации ЭКС, через 6-8 часов после приема препарата триметазидина дигидрохлорида, через 7, 14, 21, 30, 90 и 180 дней после приема препарата и через 7, 14, 21 и 30 дней после его отмены по данным электрокардиограммы, по данным процента собственных предсердных комплексов от общего количества комплексов при проверки системы ЭКС через 24-48 часов после имплантации ЭКС, через 6-8 часов после приема исследуемого препарата, через 7, 14, 21, 30, 90 и 180 дней после приема препарата и через 7, 14, 21 и 30 дней после его отмены.

В Таблицах 12 и 13 представлены сравнительные данные изучения активности синоатриального узла в условиях постоянной электрокардиостимуляции под

влиянием исследуемого препарата у пациентов, которые получали комплексную терапию по поводу сопутствующих заболеваний за исключением бета-адреноблокаторов. Данные этих таблиц, отражают влияние исследуемого препарата на синоатриальный узел, так как бета-адреноблокаторы обладают отрицательным инотропным и хронотропным эффектами.

Таблица 12 – Средняя частота сокращения предсердий в минуту в условиях постоянной электрокардиостимуляции под влиянием исследуемого препарата у пациентов без терапии сопутствующих заболеваний (1-я группа)

| | Средняя частота сокращения предсердий в минуту | p |
|---|---|---|
| При поступлении | 56,23±9,4 | |
| Через 24-48 часов после имплантации ЭКС | 56,41±9,2 | 0,61 |
| Через 6-8 часов после приема препарата ТД | 57,15±9,1 | 0,01 |
| Через 7 дней после приема препарата ТД | 57,6±9,1 | 0,01 |
| Через 14 дней после приема препарата ТД | 58,03±9,0 | 0,01 |
| Через 21 дней после приема препарата ТД | 58,36±9,0 | 0,01 |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 58,5±9,0 | 0,01 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 58,54±9,0 | 0,01 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 58,67±9,1 | 0,01 |
| Через 7 дней после отмены препарата ТД | 57,89±9,2 | 0,01 |
| Через 14 дней после отмены препарата ТД | 57,08±9,1 | 0,008 |
| Через 21 дней после отмены препарата ТД | 56,48±9,1 | 0,13 |

*Продолжение Таблицы 12*

| | | |
|---|---|---|
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 55,97±9,1 | 0,25 |

Из данных, приведенных в Таблице 12, следует, что влияние на среднюю частоту сокращения предсердий в минуту стимулятора статистически незначимо (56,23 при поступлении и 56,41 через 24-48 часов после имплантации ЭКС, p=0,47).

Через 6-8 часов, через 7, 14, 21, 30, 90 и 180 дней после начала приема препарата триметазидина дигидрохлорида средняя частота сокращений предсердий в минуту достоверно увеличилась (p=0,001). Через 7 дней после отмены препарата активность среднего значения синусового узла снизилась на 1,33% (с 58,67 до 57,89, p=0,008), а через 14 дней после отмены еще на 1,4% (с 57,89 до 57,08, p=0,002). Через 21 день ещё на 1,05% (с 57,08 до 56,48, p=0,001). Через 30 дней на 0,9% (с 56,48 до 55,97, p=0,004). Стоит отметить, что уже на 21 день отмены препарата среднее значение частоты сокращения предсердий в минуту вернулось к исходным значениям на момент поступления пациента в стационар для хирургического лечения (56,23 при поступлении и 56,48 на 21 день отмены препарата, p=0,13). Данное наблюдение обусловлено фармакологическими эффектами ТД, которые реализуются путем увеличения коронарного резерва, а именно улучшения кровоснабжения синоатриального узла, уменьшения внутриклеточного ацидоза и изменений трансмембранного ионного потока. Соответственно, после отмены препарата, мы видим обратный эффект.

Из этого можно сделать вывод, что препарат триметазидина дигидрохлорид увеличивает среднюю частоту сокращения предсердий начиная уже с 6-8 часов после приема и до 180 дня, а положительный эффект препарата сохраняется еще на протяжении 14 дней после отмены. Суммарная прибавка в активности синусового узла с момента поступления и имплантации ЭКС до 180 дня приема препарата составляет 4,16% (p=0,001). После отмены препарата уже на первой неделе видно

снижение активности синусового узла, которая достигает своего минимального значения на 30 день (средняя частота сокращения предсердий в минуту на 30 день отмены препарата – 55,97±9,1, снижение на 4,6% по сравнению с периодом 180 дней приема препарата, p=0,001).

В отношении среднего процента собственных предсердных комплексов наблюдалась следующая картина. Через 24-48 часов после имплантации ЭКС 58,28, а через 7 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорида 58,82 (увеличилось на 0,92%, p=0,001). Через 30 дней на 1,6% (с 58,28 до 59,23, p=0,019). Через 90 дней на 1,65% (с 58,28 до 59,26, p=0,001). Через 180 дней на 1,65% (с 58,28 до 58,77, p=0,007). Через 30 дней после отмены препарата средний процент собственных предсердных комплексов вернулся к исходным значениям (p=0,46). Препарат триметазидина дигидрохлорид увеличивает среднюю частоту сокращения предсердий начиная с 7 дня после приема у пациентов после хирургического лечения – имплантации постоянной системы ЭКС и сохраняет свой эффект до 180 дня. Через 30 дней после отмены этот показатель возвращается к исходным значениям. Суммарная прибавка в активности синусового узла с момента поступления и имплантации ЭКС до 180 дня приема препарата составляет 4,16% (p=0,001). Средний процент собственных предсердных комплексов зависимо уменьшается после отмены ТД, ввиду снижения энергетического метаболизма клеток поддерживающегося на высоком уровне ранее на фоне приема исследуемого препарата (Таблица 13).

Таблица 13 – Средний процент собственных предсердных комплексов в условиях постоянной электрокардиостимуляции под влиянием исследуемого препарата у пациентов без терапии сопутствующих заболеваний (бета-адреноблокаторов) (1-я группа)

| | Средний процент собственных предсердных комплексов, % | p |
|---|---|---|
| Через 24-48 часов после имплантации ЭКС | 58,28±42,5 | |
| Через 7 дней после приема препарата ТД | 58,82±42,6 | 0,001 |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 59,23±42,8 | 0,019 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 59,26±42,8 | 0,033 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 58,77±42,6 | 0,007 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 57,38±42,6 | 0,38 |

В Таблицах 14 и 15 представлены сравнительные данные активности синоатриального узла в условиях постоянной электрокардиостимуляции под влиянием исследуемого препарата у пациентов, которые получали комплексную терапию по поводу сопутствующих заболеваний, включая бета – адреноблокаторы.

Таблица 14 – Средняя частота сокращения предсердий в минуту в условиях постоянной электрокардиостимуляции под влиянием исследуемого препарата у пациентов с терапией сопутствующих заболеваний (2-я группа)

| | Средняя частота сокращения предсердий в минуту | p |
|---|---|---|
| При поступлении | 55,62±8,5 | |
| Через 24-48 часов после имплантации ЭКС | 55,51±8,4 | 0,11 |

*Продолжение Таблицы 14*

| | | |
|---|---|---|
| Через 6-8 часов после приема препарата ТД | 55,57±8,6 | 0,58 |
| Через 7 дней после приема препарата ТД | 55,54±8,7 | 0,46 |
| Через 14 дней после приема препарата ТД | 55,48±8,9 | 0,36 |
| Через 21 дней после приема препарата ТД | 55,48±9,0 | 0,43 |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 55,46±9,0 | 0,38 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 55,46±9,0 | 0,38 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 55,49±9,1 | 0,41 |
| Через 7 дней после отмены препарата ТД | 55,21±8,8 | 0,057 |
| Через 14 дней после отмены препарата ТД | 55,03±8,8 | 0,008 |
| Через 21 дней после отмены препарата ТД | 54,49±8,8 | 0,001 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 53,85±8,8 | 0,001 |

В данной таблице продемонстрировано, что средняя частота сокращения предсердий в минуту через 24-48 часов после имплантации постоянной системы ЭКС статистически значимо не изменилась (p=0,111), то есть не оказывает существенного влияния на активность синусового узла.

Через 6-8 часов, 7, 14, 21, 30, 90, 180 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорида и хирургического лечения средняя частота сокращений предсердий не изменилась (p=0,59, p=0,47, p=0,36, p=0,43, p=0,38, p=0,38, p=0,41 соответственно), через 7 дней после отмены препарата прослеживается динамика в уменьшении на 0,74% (p=0,057). Через 14, 21 и 30 дней после отмены препарата отмечается снижение частоты сокращения предсердий на

1,1%, 2,0% и 3,2% соответственно (p=0,008, p=0,001, p=0,001).

Триметазидина дигидрохлорид на фоне приема препаратов, которые отрицательно влияют на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца не оказывает положительного влияния на активность синусового узла, но метаболическая терапия уменьшает отрицательное влияние β-адреноблокаторов на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца, так как после начала приема исследуемого препарата ухудшение показателей активности синусового узла не наблюдалось на всех этапах исследования, а после его отмены наблюдалось ухудшение, вплоть до 30 дня отмены.

Таблица 15 – Средний процент количества собственных предсердных комплексов в условиях постоянной электрокардиостимуляции под влиянием исследуемого препарата у пациентов с терапией сопутствующих заболеваний (2-я группа)

| | Средний процент количества собственных предсердных комплексов, % | p |
|---|---|---|
| Через 24-48 часов после имплантации ЭКС | 55,38±43,4 | |
| Через 7 дней после приема препарата ТД | 55,74±43,3 | 0,20 |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 56,20±43,2 | 0,28 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 56,16±43,1 | 0,36 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 55,59±43,3 | 0,27 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 55,41±43,2 | 0,38 |

Суммарное снижение средней частоты сокращений предсердий в минуту с момента поступления и имплантации ЭКС до 30 дня приема препарата составляет 3,2% (p=0,001). После отмены препарата на первой неделе видна динамика в

снижение активности синусового узла, а начиная с 14 дня, наблюдается достоверно значимое снижение. Динамика данных показателей представлена в Таблице 16 и на Рисунке 2.

В отношении среднего процента собственных предсердных комплексов мы видим, что, через 7 дней после имплантации ЭКС 55,38, а через 7 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорида 58,82 (увеличилось на 0,92%, p=0,001). Через 30 дней на 1,6% (с 58,28 до 59,23, p=0,019). Через 90 дней на 1,65% (с 58,28 до 59,26, p=0,001). Через 180 дней на 1,65% (с 58,28 до 58,77, p=0,007). Через 30 дней после отмены препарата средний процент собственных предсердных комплексов вернулся к исходным значениям (p=0,46). Препарат триметазидина дигидрохлорид увеличивает среднюю частоту сокращения предсердий начиная с 7 дня после приема у пациентов после хирургического лечения – имплантации постоянной системы ЭКС и сохраняет свой эффект до 180 дня. Через 30 дней после отмены этот показатель возвращается к исходным значениям. Суммарная прибавка в активности синусового узла с момента поступления и имплантации ЭКС до 180 дня приема препарата составляет 4,16% (p=0,001).

Таблица 16 – Сравнительные данные средней частоты сокращения предсердий

| Критерии | 1 группа | 2 группа | p |
|---|---|---|---|
| ЧСС при поступлении, мин. | 56,23±9,4 | 55,62±8,5 | p=0,32 |
| ЧСС через 24-48 часов после имплантации ЭКС, мин. | 56,41±9,2 | 55,51±8,4 | p=0,33 |
| ЧСС через 180 дней после приема препарата ТД, мин. | 58,67±9,1 | 55,49±9,1 | p=0,006 |
| ЧСС через 30 дней после отмены препарата ТД, мин. | 55,97±9,1 | 53,85±8,8 | p=0,015 |

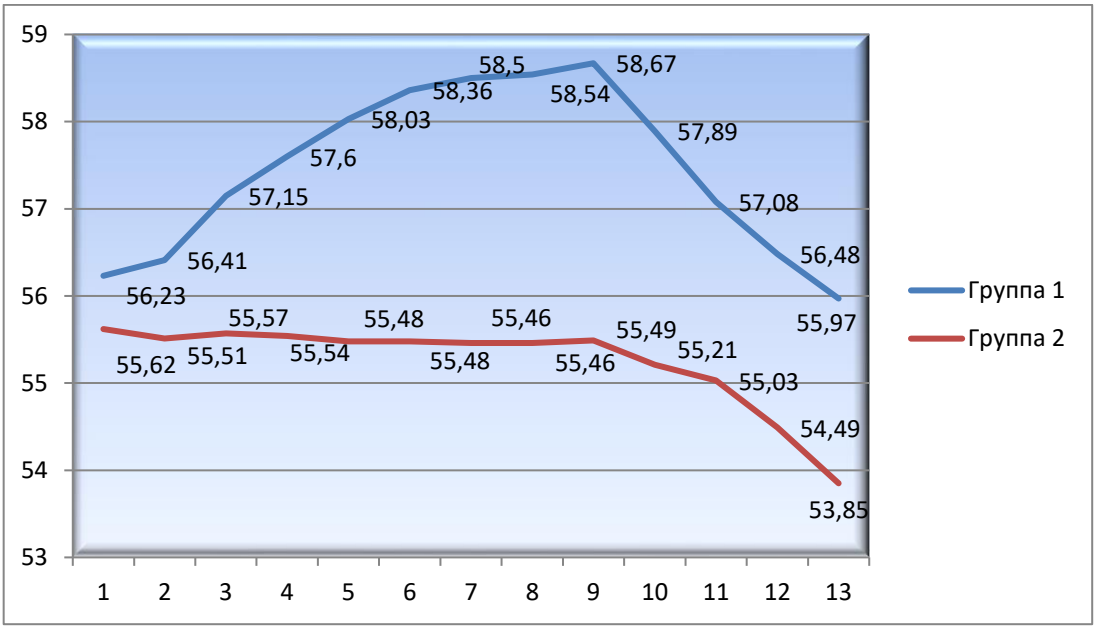


Рисунок 2 – Сравнительные данные средней частоты сокращения предсердий

Примечание – 1 – частота сокращения предсердий при поступлении; 2 – частота сокращения предсердий через 24-48 часов после имплантации двухкамерной системы ЭКС; 3 – частота сокращения предсердий через 6-8 часов после приема препарата триметазидина дигидрохлорид; 4 – частота сокращения предсердий через 7 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид; 5 – частота сокращения предсердий через 14 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид; 6 – частота сокращения предсердий через 21 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид; 7 – частота сокращения предсердий через 30 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид; 8 – частота сокращения предсердий через 90 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид; 9 – частота сокращения предсердий через 180 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид; 10 – частота сокращения предсердий через 7 дней после отмены препарата триметазидина дигидрохлорид; 11 – частота сокращения предсердий через 14 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид; 12 – частота сокращения предсердий через 21 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид; 13 – частота сокращения предсердий через 30 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид.

Статистически значимых изменений среднего процента собственных предсердных комплексов на всех этапах исследования не выявлено.

Проанализировав и оценив результаты исследования, получены данные, свидетельствующие о том, что триметазидина дигидрохлорида у пациентов без приема бета-адреноблокаторов увеличивает среднюю частоту сокращения предсердий начиная уже с 6-8 часов после приема и до 180 дня, а положительный

эффект препарата сохраняется еще на протяжении 14 дней после отмены у пациентов после хирургического лечения – имплантации постоянной системы ЭКС. Через 30 дней после отмены этот показатель возвращается к исходным значениям. У пациентов с терапией бета-адреноблокаторами не увеличивает частоту сокращения предсердий и процент собственных предсердных комплексов, но метаболическая терапия уменьшает отрицательное влияние на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца.

Можно сделать вывод о том, что максимальный эффект препарата триметазидина дигидрохлорид проявляется в группе 1 (пациенты без бета-адреноблокаторов). Минимальный эффект был достигнут в группе 2 (пациенты с бета-адреноблокаторами). Но, с другой стороны, было продемонстрировано, что исследуемый препарат нивелирует отрицательное влияние β-адреноблокаторов и антиаритмических препаратов на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца. По нашему мнению это обусловлено способностью исследуемого препарата защищать кардиомиоциты с цитозольными Ca(2+)-перегрузками при электрической и β-адренорецепторной (изопротеренол) стимуляции.

С помощью одномерного логистического регрессионного анализа в общей группе пациентов было оценено влияние триметазидина дигидрохлорида на частоту предсердных сокращений на каждом этапе исследования. Доказано, что исследуемый препарат увеличивает частоту сокращений на всех этапах, p=0,001 (Таблица 17).

Таблица 17 – Влияние ТД на частоту предсердных сокращений

| Частота предсердных сокращений через 6-8 часов после приема ТЗ | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | b* | Std.Err.-of b* | b | Std.Err.-of b | t(398) | p-value |
| Препарат | 0,980092 | 0,009952 | 56,19000 | 0,570562 | 98,48189 | 0,00001 |
| Частота предсердных сокращений на 7 сутки приема ТЗ | | | | | | |
| Препарат | 0,979814 | 0,010021 | 56,34000 | 0,576201 | 97,77831 | 0,000000 |
| Частота предсердных сокращений на 14 сутки приема ТЗ | | | | | | |
| Препарат | 0,979604 | 0,010072 | 56,47000 | 0,580617 | 97,25863 | 0,000000 |
| Частота предсердных сокращений на 21 сутки приема ТЗ | | | | | | |
| Препарат | 0,979383 | 0,010126 | 56,60000 | 0,585188 | 96,72097 | 0,000000 |
| Частота предсердных сокращений на 30 сутки приема ТЗ | | | | | | |
| Препарат | 0,979265 | 0,010155 | 56,64000 | 0,587332 | 96,43601 | 0,000000 |
| Частота предсердных сокращений на 90 сутки приема ТЗ | | | | | | |
| Препарат | 0,979269 | 0,010154 | 56,66000 | 0,587486 | 96,44477 | 0,000000 |
| Частота предсердных сокращений на 180 сутки приема ТЗ | | | | | | |
| Препарат | 0,979009 | 0,010217 | 56,73000 | 0,592010 | 95,82606 | 0,000000 |

Назначение триметазидина дигидрохлорида начинает оказывать положительное влияние на активность синусового узла уже через 6-8 часов после приема и своего максимального эффекта достигает спустя 180 дней. Аналогичная картина наблюдается и в отношении процента собственных предсердных

комплексов. Стоит отметить, что ЭКС не оказывал воздействия на синусовый узел в течение 6 месяцев наблюдения. β-адреноблокаторы отрицательно воздействуют на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца, но прием метаболической терапии нивелирует это воздействие. Динамика показателей представлена на Рисунок 3.

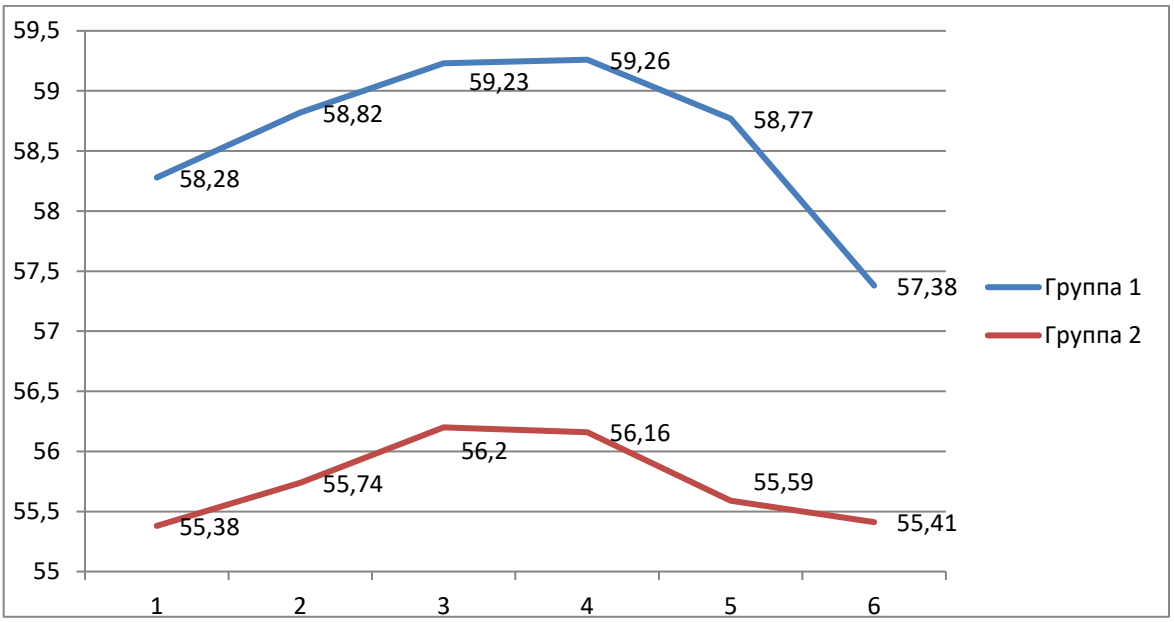


Рисунок 3 – Сравнительные данные среднего процента собственных предсердных комплексов

Примечание – 1 – через 24-48 часов после имплантации ЭКС; 2 – через 7 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид; 3 – через 30 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид; 4 – через 90 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид; 5 – через 180 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид; 6 – через 30 дней после отмены препарата триметазидина дигидрохлорид.

### 5.1.1. Влияние триметазидина дигидрохлорида на электрофизиологические свойства атривентрикулярного узла в условиях постоянной электрокардиостимуляции

Оценка электрофизиологический свойств АВ-узла проводящей системы сердца в условиях постоянной электрокардиостимуляции под влиянием исследуемого препарата проводилась у всех пациентов по одинаковым критериям вне зависимости от формы БА, сопутствующей патологии, принимаемых препаратов, возраста, пола и модели ЭКС.

Оценка активности АВ-узла проводилась путем определения точки Венкебаха антеградно и интраоперационно, при проверке системы ЭКС через 24-48 часов после имплантации ЭКС, через 6-8 часов после приема препарата триметазидина дигидрохлорид, через 7, 14, 21, 90 и 180 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид и через 7, 14, 21 и 30 дней после его отмены, по данным количества процентов собственных желудочковых комплексов при проверке системы ЭКС через 24-48 часов после имплантации ЭКС, через 6-8 часов после приема исследуемого препарата, через 7, 14, 21, 90 и 180 дней после приема препарата и через 7, 14, 21 и 30 дней после его отмены. Данные представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Сравнительные данные ТВА пациентов группы 1 (n=38)

| Показатели | Средняя ТВА в минуту | p |
|---|---|---|
| Интраоперационно | 113,16±18,6 | |
| Через 24-48 часов после имплантации ЭКС | 113,03±18,7 | 0,49 |
| Через 6-8 часов после приема препарата ТД | 115,39±18,8 | 0,002 |
| Через 7 дней после приема препарата ТД | 115,53±19,0 | 0,001 |
| Через 14 дней после приема препарата ТД | 116,84±18,5 | 0,001 |
| Через 21 дней после приема препарата ТД | 116,97±18,4 | 0,001 |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 116,97±18,4 | 0,001 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 116,97±18,4 | 0,001 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 116,71±18,6 | 0,001 |

*Продолжение Таблицы 18*

| | | |
|---|---|---|
| Через 7 дней после отмены препарата ТД | 116,31±19,0 | 0,001 |
| Через 14 дней после отмены препарата ТД | 114,08±19,3 | 0,041 |
| Через 21 дней после отмены препарата ТД | 112,77±19,0 | 0,59 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 112,50±18,9 | 0,48 |

По данным Таблицы 18 мы можем увидеть, что при поступлении среднее значение ТВА всех пациентов составляет 113,16 в минуту, а через 24-48 часов после имплантации ЭКС 113,03 (без изменений, p=0,49). Через 6-8 часов после приема препарата триметазидина дигидрохлорид среднее значение ТВА в минуту увеличилось на 2,05% (с 113,03 до 115,39, p=0,002), через 7 дней на 2,16% (с 113,03 до 115,53, p=0,001), через 14 дней на 3,26% (с 113,03 до 116,84, p=0,001), через 21 день на 3,37% (с 113,03 до 116,97, p=0,001), через 30 и 90 дней на 3,37% (с 113,03 до 116,97, p=0,001), через 180 дней на 3,16% (с 113,03 до 116,71, p=0,001). Через 7 и 14 дней после отмены препарата среднее значение ТВА всех пациентов сохранялось на уровне выше исходного (p=0,001 и p=0,041 соответственно. Через 21 и 30 дней ТВА не отличалась от исходных значений (p=0,59 и p=0,48 соответственно).

Триметазидина дигидрохлорид начинает увеличивать ТВА уже через 6-8 после приема и своего максимального эффекта достигает 180 дней приема, но дальнейший прием не влияет на активность АВ-узла. Суммарная прибавка в среднем значении ТВА с момента 24-48 часа после имплантации ЭКС до 180 дня приема препарата составляет 3,16% (p=0,001). После отмены препарата уже на 21 день видно снижение среднего значения ТВА, которое достигает минимального значения на 30 день отмены и соответствует исходным значениям (112,50, p=0,48).

Через 24-48 часов после имплантации ЭКС средний процент собственных желудочковых комплексов составил 94,3±7,1, а через 7 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорида 94,8±6,6 (увеличилось на 0,53%, p=0,006). Через 30 дней на 0,95% (с 94,3 до 95,2, p=0,004). Через 90 и 180 дней на 1,05% (с 94,3 до 95,3,

p=0,004). Через 30 дней после отмены препарата средний процент собственных желудочковых комплексов снизился с 95,3 до 94,4 на 0,95% (p=0,003) и вернулось практически к исходным значениям (p=0,490). Суммарная прибавка в среднем проценте собственных желудочковых комплексов составила 1,05% (с 94,3 до 95,3, p=0,004). Данные представлены в Таблице 19. Что говорит нам об очевидном цитопротективном свойстве ТД, который предотвращает потерю электролитов на митохондриальном уровне, что позволяет восстановить окислительно-восстановительный баланс и мембранный потенциал митохондрий и это происходит не только в эндотелиальных клетках, но и в клетках проводящей системы сердца.

Таблица 19 – Сравнительные данные среднего процента собственных желудочковых комплексов группы 1

| Показатели | Средний процент собственных желудочковых комплексов, % | p |
|---|---|---|
| Через 24-48 часов после имплантации ЭКС | 94,3±7,1 | |
| Через 7 дней после приема препарата ТД | 94,8±6,6 | 0,006 |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 95,2±6,4 | 0,004 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 95,3±6,2 | 0,004 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 95,3±6,2 | 0,004 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 94,4±7,0 | 0,490 |

Оценка активности АВ-узла проводилась и у пациентов во второй группе в такие же временные интервалы, данные представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Сравнительные данные ТВА пациентов группы 2 (n=25)

| Показатели | Средняя ТВА в минуту | p |
|---|---|---|
| Интраоперационно | 52,4±10,7 | - |
| Через 24-48 часов после имплантации ЭКС | 54,5±11,0 | 0,034 |

*Продолжение Таблицы 20*

| | | |
|---|---|---|
| Через 6-8 часов после приема препарата ТД | 56,1±10,8 | 0,007 |
| Через 7 дней после приема препарата ТД | 57,0±11,6 | 0,001 |
| Через 14 дней после приема препарата ТД | 57,1±11,5 | 0,001 |
| Через 21 дней после приема препарата ТД | 57,4±11,5 | 0,001 |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 57,4±11,5 | 0,001 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 57,4±11,5 | 0,001 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 57,4±11,5 | 0,001 |
| Через 7 дней после отмены препарата ТД | 57,0±11,6 | 0,001 |
| Через 14 дней после отмены препарата ТД | 55,9±11,0 | 0,006 |
| Через 21 дней после отмены препарата ТД | 54,4±10,8 | 0,077 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 52,2±10,6 | 0,412 |

Из данных, приведенных в Таблице 20, следует, что интраоперационно среднее значение ТВА всех пациентов 52,4 в минуту, а через 24-48 часов после имплантации ЭКС 54,5 (увеличение на 3,85%, p=0,034). Через 6-8 часов после приема препарата триметазидина дигидрохлорид среднее значение ТВА в минуту увеличилось на 6,6% (с 52,4 до 56,1, p=0,007), через 7 дней на 8,7% (с 52,4 до 57,0, p=0,001), через 14 дней на 8,3% (с 52,4 до 57,1, p=0,001), через 21, 30, 90, 180 дней на 8,7% (с 52,4 до 57,4, p=0,001). Через 7 дней после отмены препарата среднее значение ТВА всех пациентов сохранилось на уровне выше исходного на 8,1% (с 52,4 до 57,0, p=0,001). Через 14 дней после отмены на 6,3% (с 52,4 до 55,9, p=0,006). Через 21 день на 3,7% (с 52,4 до 54,4, p=0,077). Через 30 дней отмены вернулась к исходным значениям (с 52,4 до 52,2, p=0,412).

Из этого можно сделать вывод, что триметазидина дигидрохлорид начинает оказывать положительное влияние на ТВА уже через 6-8 после приема и своего максимального эффекта достигает спустя 3 недели приема, но дальнейший прием не влияет на активность АВ-узла. Суммарная прибавка в среднем значении ТВА с момента поступления в хирургический стационар до 180 дня приема препарата составляет 8,3% (p=0,001). После отмены препарата воздействие на ТВА сохраняется

вплоть до 14 дня, а начиная с 21 дня отмены препарата, среднее значение ТВА вернулось к исходным значениям.

Через 24-48 часов после имплантации ЭКС средний процент собственных желудочковых комплексов составил 30,96, а через 7 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорида 31,92 (увеличилось на 3,0%, p=0,001). Через 30 дней на 5,6% (с 30,96 до 32,80, p=0,001). Через 90 дней на 5,7% (с 30,96 до 32,84 p=0,001). Через 180 дней на 5,8% (с 30,96 до 32,88 p=0,001). Через 30 дней после отмены препарата средний процент собственных желудочковых комплексов снизился с 32,88 до 31,00 на 5,7% (p=0,001) и вернулся практически к исходным значениям (p=0,280). Суммарная прибавка в среднем проценте собственных желудочковых комплексов составила 5,8% (с 30,96 до 32,88, p=0,001). Вышеуказанные данные представлены в Таблице 21. Полученные результаты по нашему мнению так же обусловлены цитопротективным эффектом исследуемого препарата, который выражается по средствам повышения возбудимости и проводимости клеток проводящей системы сердца.

Таблица 21 – Сравнительные данные среднего процента собственных желудочковых комплексов группы 2

| Показатели | Средний процент собственных желудочковых комплексов, % | p |
|---|---|---|
| Через 24-48 часов после имплантации ЭКС | 30,96±24,0 | |
| Через 7 дней после приема препарата ТД | 31,92±24,2 | 0,001 |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 32,80±24,2 | 0,001 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 32,84±24,2 | 0,001 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 32,88±24,3 | 0,001 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 31,00±23,8 | 0,280 |

У пациентов с постоянной АВ-блокадой 3 степени (23 пациента – 26,7%) были выявлены следующие результаты: у 2 пациентов через 30 дней на фоне приема препарата триметазидина дигидрохлорида появилось антеградное АВ-проведение. У обоих ТВА составляла 65 в минуту. При дальнейшем наблюдении динамики не выявлено. У обоих пациентов вновь возникла АВ-блокада на 30 день отмены препарата. Еще у 2 пациентов на 90 день на фоне приема препарата триметазидина дигидрохлорида появилось антеградное АВ-проведение. У обоих ТВА составляла 70 в минуту, при дальнейшем приеме препарата динамики не выявлено. У обоих пациентов вновь возникла АВ-блокада на 30 день отмены препарата. У остальных пациентов прием препарата не повлиял на антеградное АВ-проведение. Этот результат не является статистически значимым (p=0,24).

В отношении среднего процента собственных желудочковых комплексов у данной группы пациентов мы получили следующие данные (Таблица 22). И так, через 24-48 часов после имплантации ЭКС 0%; через 7 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорида 0%; через 30 дней у двух пациентов, у которых ранее появилось АВ-проведение, средний процент собственных желудочковых комплексов составил – 13,5% и оставался неизменным до 180 дня приема. Но через 30 дней, с момента отмены препарата, средний процент собственных желудочковых комплексов снова стал равен 0%.

Через 90 дней приема препарата еще у двух пациентов появилось антеградное АВ-проведение со средним процентом собственных желудочковых комплексов 8,0% и оставалось неизменным до 180 дня приема, а на 30 день отмены вновь стало равно 0%. Учитывая, что у 4 пациентов появились собственные желудочковые комплексы со средним значением 10,75% спустя 180 дней приема препарата, результат является статистически значимым, p=0,022.

Таблица 22 – Сравнительные данные среднего процента собственных желудочковых комплексов группы 3

| Показатели | Средний процент собственных желудочковых комплексов, % |
|---|---|
| Через 24-48 часов после имплантации ЭКС | 0 |
| Через 7 дней после приема препарата ТД | 0 |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 13,5 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 8; 13,5; ср10,75 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 8; 13,5; ср10,75 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 0 |

В группах пациентов с синдромом слабости синусового узла и пациентов с атриовентрикулярной блокадой II степени триметазидина дигидрохлорид увеличивает активность атриовентрикулярной антеградной проводимости. Суммарная прибавка в среднем значении ТВА составляет 3,16% (p=0,001) в первой группе и 8,3% (p=0,001) во второй.

В обеих группах исследуемый препарат увеличивал процент собственных желудочковых сокращений. Суммарное увеличение среднего процента собственных желудочковых комплексов составила 1,05% (с 94,3 до 95,3, p=0,004) в первой группе и 5,8% во второй (с 30,96 до 32,88, p=0,001). Мы предполагаем, что при сохраняющемся АВ-проведение (пациенты с СССУ и АВ-блокадой 2 степени), ТД улучшает активность АВ-узла за счет уменьшения внутриклеточного ацидоза и изменений трансмембранного ионного потока, что является основным механизмом исследуемого препарата.

Необходимо отметить, что максимальный эффект метаболической терапии в первой и второй группе был достигнут и сохранялся на протяжение всего исследования, а спустя 21 день отмены препарата все значения возвращались к исходным.

В группе пациентов с постоянной АВ-блокадой 3 степени триметазидина

дигидрохлорид не оказывал влияния на антеградную атриовентрикулярную проводимость. Стоит отметить, что у 4 пациентов из этой группы, несмотря на наличие постоянной АВ-блокады 3 степени, все же появилось антеградное АВ-проведение на 21 и 30 день приема препарата, хотя это результат и не является статистически значимым (p=0,24).

В третьей группе, учитывая, что у 4 пациентов спустя 180 дней приема препарата появились собственные желудочковые комплексы 10,75% (p=0,022).

С помощью одномерного логистического регрессионного анализа в общей группе пациентов было оценено влияние триметазидина дигидрохлорида на процент собственных желудочковых сокращений на каждом этапе исследования. Доказано, что исследуемый препарат влияет на количество собственных желудочковых сокращений (p=0,001). Данные представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Влияние ТД на средний процент собственных желудочковых сокращений

| Влияние ТД на средний процент собственных желудочковых сокращений через 6-8 часов после начала приема | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | b* | Std.Err. - of b* | b | Std.Err. - of b | t(398) | p-value |
| Препарат | 0,718721 | 0,034852 | 50,31000 | 2,439632 | 20,62196 | 0,000000 |
| Влияние ТД на средний процент собственных желудочковых сокращений на 180 сутки приема | | | | | | |
| | b* | Std.Err. - of b* | b | Std.Err. - of b | t(398) | p-value |
| Препарат | 0,726803 | 0,034429 | 51,13000 | 2,422019 | 21,11049 | 0,000000 |

Проведена оценка влияния ТД в общей группе пациентов ТВА на каждом этапе исследования. Доказано, что исследуемый препарат влияет на ТВА, p=0,001. Данные представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Влияние ТД на ТВА

| Влияние ТД на ТВА через 6-8 часов после начала приема | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | b* | Std.Err. - of b* | b | Std.Err. - of b | t(398) | p-value |
| Препарат | 0,784860 | 0,031061 | 69,13000 | 2,735873 | 25,26798 | 0,000000 |
| Влияние ТД на ТВА на 180 сутки приема | | | | | | |
| | b* | Std.Err. - of b* | b | Std.Err. - of b | t(398) | p-value |
| Препарат | 0,810569 | 0,029356 | 72,95000 | 2,641967 | 27,61200 | 0,000000 |

Максимальный эффект триметазидина дигидрохлорида проявляется у пациентов с СССУ и АВ-блокадой 2 степени на протяжении всего исследования, а после его отмены спустя 30 дней вновь возвращается к исходным значениям. Из этого можно сделать вывод, что для сохранения положительного эффекта от препарата, необходим постоянный его прием. У пациентов с АВ-блокадой 3 степени положительного статистически значимого эффекта в отношение ТВА достигнуто не было, а в отношение среднего процента собственных желудочковых комплексов положительный эффект был достигнут. Мы предполагаем, что данный результат связан с тем, что у пациентов с СССУ и АВ-блокадой 2 степени сохранено проведение по АВ-узлу, поэтому есть точка приложения для ТД, а у пациентов с АВ-блокадой 3 степени проведение отсутствует полностью, поэтому исследуемый препарат не сможет улучшить этот показатель.

### 5.1.2. Влияние триметазидина дигидрохлорида на ретроградную атриовентрикулярную проводимость в условиях постоянной электрокардиостимуляции

Оценка электрофизиологических свойств АВ-узла проводящей системы сердца в условиях постоянной электрокардиостимуляции под влиянием исследуемого препарата проводилась у всех пациентов по одинаковым критериям.

Проводилась оценка (ТВР) интраоперационно, при проверке системы ЭКС через 24-48 часов после имплантации ЭКС, через 6-8 часов после приема препарата триметазидина дигидрохлорид, через 7, 14, 21, 90 и 180 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид и через 7, 14, 21 и 30 дней после его отмены у трех ранее сформированных групп: 1. Пациенты с синдромом слабости синусового узла (n=3). 2. Пациенты с АВ-блокадой II степени (n=25). 3. Пациенты с АВ-блокадой III степени (n=23).

Таблица 25 – Сравнительные данные ТВР пациентов 1-й группы (n=38)

| Показатели | Средняя ТВР в минуту | p |
|---|---|---|
| Интраоперационно | 105,8±20,3 | - |
| Через 24-48 часов после имплантации ЭКС | 106,1±20,6 | 0,482 |
| Через 6-8 часов после приема препарата ТД | 107,4±20,5 | 0,013 |
| Через 7 дней после приема препарата ТД | 107,6±20,8 | 0,003 |
| Через 14 дней после приема препарата ТД | 108,7±20,2 | 0,001 |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 108,8±20,3 | 0,001 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 109,1±20,3 | 0,001 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 109,3±20,4 | 0,001 |
| Через 7 дней после отмены препарата ТД | 109,1±20,6 | 0,001 |
| Через 14 дней после отмены препарата ТД | 107,0±20,6 | 0,107 |
| Через 21 дней после отмены препарата ТД | 104,7±20,6 | 0,782 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 104,7±20,6 | 0,782 |

Из данных, приведенных в Таблице 25 продемонстрировано, что на ТВР стимулятор влияет следующим образом – при поступлении среднее значение ТВР всех пациентов 105,8 в минуту, а через 24-48 часов после имплантации ЭКС 106,1 (p=0,482). Через 6-8 часов после приема препарата триметазидина дигидрохлорида среднее значение ТВР в минуту увеличилось на 1,5% (с 105,8 до 107,4, p=0,013), через 7 дней на 1,7% (с 105,8 до 107,6, p=0,003), через 14 дней на 2,7% (с 105,8 до 108,7, p=0,001), через 30 день на 2,8% (с 105,8 до 108,8, p=0,001), через 90 дней на 3,0% (с 105,8 до 109,1, p=0,001), через 180 дней на 3,2% (с 105,8 до 109,3, p=0,001).

Через 7 дней после отмены препарата его положительный эффект на среднее значение ТВР пациентов данной группы сохранялся и был выше на 3,0% по сравнению с моментом операции (с 105,8 до 109,1, p=0,001). Через 14 дней после отмены значение ТВР вернулось к исходным и оставалось без изменений до 30 дня отмены (p=0,107, p=0,782, p=0,782).

Из этого можно сделать вывод, что препарат триметазидина дигидрохлорида начинает увеличивать ТВР уже через 6-8 после приема и своего максимального эффекта достигает после 180 дней приема. Суммарная прибавка в среднем значении ТВР с момента 24-48 часа после имплантации ЭКС до 180 дня приема препарата составляет 3,2% (p=0,001).

Через 14 дней после отмены значение ТВР вернулось к исходным и оставалось без изменений до 30 дня отмены.

Таблица 26 – Сравнительные данные ТВР пациентов 2-й группы (n=25)

| Показатели | Средняя ТВР в минуту | p |
|---|---|---|
| Интраоперационно | 64,8±12,6 | - |
| Через 24-48 часов после имплантации ЭКС | 64,4±13,0 | 0,46 |
| Через 6-8 часов после приема препарата ТД | 64,6±14,0 | 0,47 |
| Через 7 дней после приема препарата ТД | 64,4±14,2 | 0,63 |
| Через 14 дней после приема препарата ТД | 65,0±14,8 | 0,18 |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 65,0±14,8 | 0,18 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 65,0±14,8 | 0,18 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 65,0±14,8 | 0,18 |
| Через 7 дней после отмены препарата ТД | 64,8±14,6 | 0,07 |
| Через 14 дней после отмены препарата ТД | 63,6±14,1 | 0,98 |
| Через 21 дней после отмены препарата ТД | 63,0±14,2 | 0,35 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 63,0±14,2 | 0,35 |

Из данных, приведенных в Таблице 26 видно, что на ТВР стимулятор влияет следующим образом – при поступлении среднее значение ТВР всех пациентов 64,8 в минуту, а через 24-48 часов после имплантации ЭКС 64,4 (без статистически значимых изменений, p=0,46). Через 6-8 часов после приема препарата

триметазидина дигидрохлорида среднее значение ТВР в минуту без изменений (p=0,47), через 7 дней приема без изменений (p=0,63), через 14, 30, 90 и 180 дней приема без изменений (p=0,18). Через 7 дней после отмены препарата среднее значение ТВР пациентов данной группы без изменений (p=0,07). Через 14, 21, 30 дней после отмены без динамики.

В группе пациентов с АВ-блокадой 2 степени после хирургического лечения имплантации постоянной системы ЭКС достоверных изменений в ТВР на фоне приема триметазидина дигидрохлорида и после его отмены достоверных изменений не выявлено. Мы предполагаем, что данный результат связан с тем, что у пациентов с АВ-блокадой 2 степени, как и у пациентов с АВ-блокадой 3 степени отмечается значительное нарушение ретроградного АВ-проведения, поэтому, из-за отсутствия адекватной точки приложения действия ТД исследуемый препарат не сможет улучшить этот показатель.

У обследованных пациентов с постоянной АВ-блокадой 3 степени (23 пациента – 26,7%) были выявлены следующие результаты: у 4 пациентов (17,4%) было сохранено вентрикулоатриальное проведение (со средним значением 60 в минуту) несмотря на отсутствие ариовентрикулярного проведения. Через 6-8 часов после приема триметазидина дигидрохлорида у 3 из 4 пациентов выявлено улучшение ТВР, а у 4 пациента на 7 день приема.

Дальнейший прием не повлиял на ТВР. В результате среднее значение ТВР у этих 4 пациентов увеличилось с 60 в минуту до 65 (увеличение на 7,69%, p=0,234). После отмены препарата ТВР вернулась к исходным значениям у всех 4 пациентов на 14 день. Еще у двух пациентов, несмотря на отсутствие антеградного и ретроградного АВ-проведения через 6-8 часов после приема препарата появилось ретроградное АВ-проведение со значениями 50 и 60 в минуту. После отмены препарата на 21 и 30 дни соответственно вновь отсутствовало ретроградное АВ-проведение. Этот результат не является статистически значимым (p=0,16).

Максимальный эффект был достигнут в 1 группе (n=38). Суммарная прибавка в среднем значении ТВР с момента 24-48 часа после имплантации ЭКС до 180 дня приема препарата составляет 3,2% (p=0,001). Через 14 дней после отмены значение ТВР вернулось к исходным и оставалось без изменений до 30 дня отмены. У пациентов с АВ-блокадой II и III степени статистически значимого эффекта достигнуто не было.

С помощью одномерного логистического регрессионного анализа в общей группе пациентов было оценено влияние триметазидина дигидрохлорида на общее значение ТВР на каждом этапе исследования. Доказано, что исследуемы препарат влияет на ТВР, p=0,001 уже через 6-8 часов после начала приема. Данные представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Влияние ТД на ТВР

| Влияние ТД на ТВР через 6-8 часов после начала приема | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | b* | Std.Err. - of b* | b | Std.Err. - of b | t(398) | p-value |
| Intercept | | | -0,00000 | 1,189960 | -0,00000 | 1,000000 |
| Препарат | 0,835876 | 0,027515 | 72,30000 | 2,379920 | 30,37917 | 0,000000 |
| Влияние ТД на ТВР на 180 сутки приема | | | | | | |
| Intercept | | | -0,00000 | 1,191767 | -0,00000 | 1,000000 |
| Препарат | 0,841448 | 0,027085 | 74,05000 | 2,383533 | 31,06732 | 0,000000 |

## 5.2. Воздействие триметазидина дигидрохлорида на интервал PQ у пациентов с СССУ и АВ-блокадой 2 степени в условиях постоянной электрокардиостимуляции

Оценка интервала PQ проводилась на момент поступления, через 24-48 часов после имплантации ЭКС, через 7, 30, 90 и 180 дней после приема препарата и через 30 дней после его отмены. Для оценки интервала были взяты пациенты с синдромом

слабости синусового узла (n=38) и пациенты с атриовентрикулярной блокадой II степени (n=25). Для определения воздействия постоянной электрокардиостимуляции на интервал PQ была проведена его оценка на момент поступления, через 24-48 часов после имплантации ЭКС и через 30 дней после отмены препарата.

Таблица 28 – Динамика интервала PQ в условиях постоянной электрокардиостимуляции на фоне приема исследуемого препарата в группе 1

| | Интервал PQ, мс | p |
|---|---|---|
| При поступлении | 143,6±13,3 | |
| Через 24-48 часов после имплантации ЭКС | 143,3±13,2 | 0,666 |
| Через 7 дней после приема препарата ТД | 142,7±13,2 | 0,001 |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 142,2±13,4 | 0,001 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 142,2±13,4 | 0,001 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 142,0±13,4 | 0,001 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 143,3±13,5 | 0,665 |

Воздействие стимулятора на интервал PQ статистически незначимо (143,6 при поступлении и 143,3 через 24-48 часов после имплантации ЭКС, p=0,666). Через 7 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорида среднее значение интервала PQ уменьшилось на 0,63% (со 143,6 до 142,7, p=0,001), через 30 и 90 дней на 1,0% (со 143,6 до 142,2, p=0,001), через 180 дней на 1.11% (с 143,6 до 142,0, p=0,001). Через 30 дней после отмены препарата вернулось к исходным значениям (с 142,0 до 143,3, p=0,665). Суммарное уменьшение интервала PQ с момента имплантации ЭКС до 180 дня приема препарата составляет 1,11% (p=0,001).

Таблица 29 – Динамика интервала PQ в условиях постоянной электрокардиостимуляции на фоне приема исследуемого препарата в группе 2

| | Интервал PQ, мс | p |
|---|---|---|
| При поступлении | 210,3±29,7 | |
| Через 24-48 часов после имплантации ЭКС | 209,8±29,5 | 0,201 |
| Через 7 дней после приема препарата ТД | 208,5±29,5 | 0,008 |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 208,3±29,4 | 0,001 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 207,6±29,3 | 0,001 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 207,6±29,4 | 0,001 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 210,2±29,6 | 0,213 |

Триметазидина дигидрохлорид и постоянная электрокардиостимуляция статистически значимо уменьшают интервал PQ у пациентов с СССУ ($p<0,05$).

Воздействие стимулятора на интервал PQ статистически незначимо (210,3 при поступлении и 29,8 через 24-48 часов после имплантации ЭКС, $p=0,201$). Через 7 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорид среднее значение интервала PQ уменьшилось на 0,86% (с 210,3 до 208,5, $p=0,008$), через 30 дней на 0,95% (с 210,3 до 208,3, $p=0,001$), через 90 и 180 дней на 1,3% (210,3 до 207,6, $p=0,001$). Через 30 дней после отмены препарата увеличился на 1,2% (с 207,6 до 210,2, $p=0,213$). Суммарное уменьшение интервала PQ с момента поступления в хирургический стационар до 180 дня приема препарата составляет 1,3% ($p=0,001$).Данные представлены в Таблице 29.

Триметазидина дигидрохлорид и постоянная электрокардиостимуляция статистически значимо уменьшает интервал PQ как в раннем, так и отдаленном послеоперационном периоде.

## 5.3. Влияние метаболической терапии на средний процент пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов после хирургического лечения имплантации постоянной двухкамерной системы ЭКС

Оценка процента пароксизмов фибрилляции предсердий проводилась по данным, полученным при программировании системы ЭКС через 3 и 12 месяцев после хирургического лечения имплантации двухкамерной системы ЭКС на фоне приема препарата триметазидина дигидрохлорид.

Таблица 30 – Динамика процента пароксизмов фибрилляции предсердий в условиях постоянной электрокардиостимуляции

| Период проверки | Средний процент пароксизмов ФП, % | p |
|---|---|---|
| Через 3 месяца после имплантации ЭКС | 0,62±0,8 | |
| Через 12 месяцев после имплантации ЭКС | 0,59±0,6 | 0,001 |

Общее количество пароксизмов фибрилляции предсердий через 3 месяца составило 0,62%, а через 12 месяцев после имплантации двухкамерной системы ЭКС 0,59% (уменьшение на 4,8%, p=0,001). У пациентов после имплантации двухкамерной системы ЭКС на фоне приема триметазидина дигидрохлорида отмечается уменьшение процента пароксизмов фибрилляции предсердий. Данные представлены в Таблице 30.

В первой части исследования, где пациенты не получали метаболическую терапию, у первой группы (пациенты с СССУ) изменений в общем количестве пароксизмов фибрилляции предсердий не было (p=0,354). Во второй (пациенты с АВ-блокадой 2 степени) и третьей группе (пациенты с АВ-блокадой 3 степени) через 3 и 12 месяцев после имплантации ЭКС увеличилось статистически значимо (p=0,01 и p=0,03 соответственно). У пациентов после имплантации двухкамерной системы

ЭКС триметазидина дигидрохлорид нивелирует отрицательное воздействие электрокардиостимуляции и уменьшает процент фибрилляции предсердий.

С помощью одномерного логистического регрессионного анализа было оценено влияние триметазидина дигидрохлорида на средний процент пароксизмов ФП. Доказано, что исследуемый препарат через 3 и 12 месяцев не влияет на средний процент пароксизмов ФП. Данные представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Влияние ТД на ФП

| Влияние ТД на ФП спустя 3 месяца приема | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | b* | Std.Err. - of b* | b | Std.Err. - of b | t(398) | p-value |
| Препарат | -0,078815 | 0,049970 | -1,90996 | 1,210940 | -1,57726 | 0,11 |
| Влияние ТД на ФП спустя 12 месяцев приема | | | | | | |
| Препарат | -0,083705 | 0,049950 | -2,35194 | 1,403490 | -1,67578 | 0,09 |

Необходимо отметить, что в группе пациентов с СССУ было доказано, что ТД в составе комплексной терапии после имплантации двухкамерной системы ЭКС статистически значимо снижает процент пароксизмов ФП через 3 и 12 месяцев. Данные представлены в Таблице 32. У пациентов с АВ-блокадой 2 степени через 3 и 12 месяцев статистически значимо не влияет. Данные представлены в Таблице 33. У пациентов с АВ-блокадой 3 степени через 3 месяца ТД в составе комплексной терапии не влияет на средний процент пароксизмов ФП, p=0,08. Через 12 месяцев наблюдается тенденция к уменьшению процента пароксизмов ФП, p=0,068. Данные представлены в Таблице 34.

Таблица 32 – Влияние ТД на в группе пациентов с СССУ

| Влияние ТД на в группе пациентов с СССУ спустя 3 месяца приема | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | b* | Std.Err. - of b* | b | Std.Err. - of b | t(136) | p-value |
| Препарат | 0,442415 | 0,076901 | 0,629000 | 0,109333 | 5,753057 | 0,0001 |
| Влияние ТД на в группе пациентов с СССУ спустя 12 месяцев приема | | | | | | |

*Продолжение Таблицы 32*

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Препарат | 0,407415 | 0,078310 | 0,559579 | 0,107558 | 5,202598 | 0,00001 |

Таблица 33 – Влияние ТД на в группе пациентов с АВ-блокадой 2 степени

| Влияние ТД на в группе пациентов с АВ-блокадой 2 степени спустя 3 месяца приема | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | b* | Std.Err. - of b* | b | Std.Err. - of b | t(136) | p-value |
| Препарат | -0,132023 | 0,089743 | -0,571636 | 0,388571 | -1,47112 | 0,14 |
| Влияние ТД на в группе пациентов с АВ-блокадой 2 степени спустя 12 месяцев приема | | | | | | |
| Препарат | -0,140815 | 0,089634 | -0,613980 | 0,390819 | -1,57101 | 0,12 |

Таблица 34 – Влияние ТД на в группе пациентов с АВ-блокадой 3 степени

| Влияние ТД на в группе пациентов с АВ-блокадой 3 степени спустя 3 месяца приема | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | b* | Std.Err. - of b* | b | Std.Err. - of b | t(136) | p-value |
| Препарат | -0,147767 | 0,084808 | -5,80783 | 3,333288 | -1,74237 | 0,08 |
| Влияние ТД на в группе пациентов с АВ-блокадой 3 степени спустя 12 месяцев приема | | | | | | |
| Препарат | -0,153618 | 0,084731 | -7,00122 | 3,861686 | -1,81300 | *0,068* |

## 5.4. Воздействие метаболической терапии и постоянной электрокардиостимуляции на фракцию выброса левого желудочка

Оценка фракции выброса левого желудочка (по Симпсону) проводилась по данным ЭХО КГ на момент поступления, через 30, 90 и 180 дней после приема препарата и через 30 дней после его отмены у всех исследуемых пациентов после

имплантации двухкамерной системы ЭКС (n=100).

Таблица 35 – Динамика ФВ ЛЖ в условиях постоянной электрокардиостимуляции под влиянием исследуемого препарата

| | ФВ ЛЖ (по Симпсону, %) | p |
|---|---|---|
| При поступлении | 62,00±5,1 | |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 62,04±5,1 | 0,490 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 62,07±5,1 | 0,112 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 62,08±5,1 | 0,098 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 61,02±6,1 | 0,560 |

Из данных, приведенных в Таблице 35, продемонстрированно, что на протяжение всего исследования триметазидина дигидрохлорид и постоянной двухкамерной электрокардиостимуляции воздействия на ФВ ЛЖ не оказали. Это вероятно обусловлено тем, что у пациентов в исследуемых группах значимого снижения фракции выброса левого желудочка не было изначально.

## 5.5. Влияние метаболической терапии и постоянной электрокардиостимуляции на дистанцию ходьбы

Оценка дистанции ходьбы проводилась на момент поступления, через 30, 90 и 180 дней после приема препарата и через 30 дней после его отмены у всех исследуемых пациентов (n=100) после имплантации двухкамерной системы ЭКС, вне зависимости от основной и сопутствующей патологии. Данные представлены в Таблице 36.

Таблица 36 – Динамика дистанции ходьбы в условиях постоянной электрокардиостимуляции под влиянием исследуемого препарата

| | Дистанция ходьбы, м | p |
|---|---|---|
| При поступлении | 478,7±403,1 | |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 635,1±448,2 | 0,001 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 803,5±465,2 | 0,001 |
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 811,5±469,9 | 0,001 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 773,9±464,3 | 0,001 |

Дистанция ходьбы через 30 дней после приема препарата и имплантации ЭКС увеличилось статистически значимо (478,7 при поступлении и 635,1 через 30 дней после имплантации ЭКС, увеличение на 24,7%, p=0,001). Через 90 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорида среднее значение дистанции ходьбы увеличилось еще на 21,0% (с 635,1 до 803,5, p=0,001), через 180 дней без изменений (с 803, 5 до 811,5, p=0,201), но при этом больше исходных значений на 41,0% (p=0,001). Через 30 дней после отмены препарата уменьшилось на 4,6% (с 811,5 до 773,9, p=0,001), но при этом больше исходных значений на 38,1% (p=0,001). Суммарное увеличение дистанции ходьбы с момента поступления до 180 дня приема препарата и имплантации ЭКС составляет 41,0% (p=0,001).

С помощью одномерного логистического регрессионного анализа в общей группе пациентов было оценено влияние триметазидина дигидрохлорида на дистанцию ходьбы. Доказано, что исследуемы препарат в составе комплексной терапии влияет на дистанцию ходьбы через 3 и 12 месяцев, p=0,001. Данные представлены в Таблице 37.

Таблица 37 – Влияние ТД на дистанцию ходьбы

| Влияние ТД на дистанцию ходьбы спустя 30 дней приема | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | b* | Std.Err. - of b* | b | Std.Err. - of b | t(136) | p-value |
| Препарат | 0,604720 | 0,039922 | 635,1000 | 41,92739 | 15,14762 | 0,000000 |
| Влияние ТД на дистанцию ходьбы спустя 180 дней приема | | | | | | |
| Препарат | 0,700736 | 0,035761 | 811,5000 | 41,41318 | 19,59521 | 0,000000 |

Триметазидина дигидрохлорид и постоянная электрокардиостимуляция статистически значимо увеличивают дистанцию ходьбы, но после отмены препарата дистанция ходьбы статистически значимо уменьшается, но сохраняется выше исходных значений.

### 5.6. Влияние триметазидина дигидрохлорида и постоянной электрокардиостимуляции на количество пройденных лестничных пролетов

Оценка количества пройденных лестничных пролетов проводилась на момент поступления, через 30, 90 и 180 дней после приема препарата и через 30 дней после его отмены у всех исследуемых пациентов (100 пациентов) после имплантации системы ЭКС. Данные представлены в Таблице 38.

Таблица 38 – Динамика количества пройденных лестничных пролетов в условиях постоянной электрокардиостимуляции под влиянием исследуемого препарата

| | Количества пройденных лестничных пролетов | p |
|---|---|---|
| При поступлении | 2,8±2,3 | |
| Через 30 дней после приема препарата ТД | 3,9±2,4 | 0,001 |
| Через 90 дней после приема препарата ТД | 5,1±2,4 | 0,001 |

*Продолжение Таблицы 38*

| | | |
|---|---|---|
| Через 180 дней после приема препарата ТД | 5,2±2,4 | 0,001 |
| Через 30 дней после отмены препарата ТД | 5,0±2,5 | 0,001 |

Количество пройденных лестничных пролетов через 30 дней после приема препарата и имплантации ЭКС увеличилось на 28,2% (p=0,001). Через 90 дней после приема препарата триметазидина дигидрохлорида среднее значение количества пройденных лестничных пролетов увеличилось на 45,1% (p=0,001), через 180 дней на 46,2% (p=0,001). Через 30 дней после отмены препарата уменьшилось на 3,8% (p=0,003). Суммарное увеличение количества пройденных лестничных пролетов с момента поступления до 180 дня приема препарата и имплантации ЭКС составляет 46,2% (p=0,0001).

С помощью одномерного логистического регрессионного анализа в общей группе пациентов было оценено влияние триметазидина дигидрохлорида на количество пройденных лестничных пролетов. Доказано, что исследуемы препарат в составе комплексной терапии увеличивает дистанцию ходьбы через 1, 3 и 12 месяцев, p=0,001. Данные представлены в Таблице 39.

Таблица 39 – Влияние ТД на количество пройденных лестничных пролетов

| Влияние ТД на количество пройденных лестничных пролетов спустя 30 дней приема | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | b* | Std.Err. - of b* | b | Std.Err. - of b | t(136) | p-value |
| Intercept | | | -0,000000 | 0,086617 | -0,00000 | 1,000000 |
| Препарат | 0,747580 | 0,033292 | 3,890000 | 0,173233 | 22,45529 | 0,000000 |
| Влияние ТД на количество пройденных лестничных пролетов спустя 180 дней приема | | | | | | |
| Intercept | | | -0,000000 | 0,083734 | -0,00000 | 1,000000 |
| Препарат | 0,842258 | 0,027021 | 5,220000 | 0,167468 | 31,17012 | 0,000000 |

Увеличение дистанции ходьбы и количества пройденных пролетов в первую очередь связаны с имплантацией ЭКС, но в комбинации с триметазидином данные показатели улучшились статистически значимо.

## 5.7. Оценка качества жизни пациентов под воздействием метаболической терапии с применением триметазидина дигидрохлорида

Для оценки эффективности триметазидина дигидрохлорида в зависимости от длительности приема была проведена оценка качества жизни по шкале SF-36 при поступлении, через 90 и 180 дней приема препарата.

### Физическое функционирование (PF)

При оценке показателя физического функционирования пациентов выявлена значительная разница у пациентов при поступлении (61,6±16,7) и спустя 90 дней приема метаболической терапии (78,1±11,9, p=0,0001) и отсутствие значимых различий между 90 и 180 днями приема препарата (78,1±11,9 и 78,5±15,6 соответственно, p=0,99). Вероятно, это связано с тем, что основной положительный эффект связан с постоянной электрокардиостимуляцией, а длительное применение триметазидина стабилизирует этот эффект.

### Ролевое физическое функционирование

При исходно низких показателях ролевого физического функционирования (29,9±11,1), обусловленного нахождением в стационаре, БА и низким пульсом, через 90 дней отмечалось значительное его увеличение у всех пациентов (73,4±13,4, p=0,0000001). Спустя 180 дней приема препарата данный показатель

стабилизировался и достиг высоких цифр (78,3±20,1, p=0,19) и большинство пациентов на этом этапе уже не испытывали трудностей в выполнении работы и другой повседневной деятельности, являются физически компетентными.

**Интенсивность боли**

Через 90 и 180 дней приема триметазидина показатели интенсивности боли были сопоставимы и крайне низки в оба временных промежутка (75,5±15,4 и 80,1±14,4, p=0,12). Однако, данные показатели были значительно лучше, чем при поступлении (p=0,001).

**Общее состояние здоровья**

Данный показатель показывает субъективную оценку пациентом своего здоровья, позволяет определить перспективы лечения. При поступлении и в динамике мы получили удовлетворительные результаты с незначительным преобладанием у пациентов через 180 дней приема препарата, по сравнению с 90 днями приема (67,6±11,7 и 66,6±13,8 соответственно, p=0,23). Значение данного показателя приближалось к показателям здорового человека (71,95), что может говорить о положительном настрое пациента и приверженности к медикаментозному лечению.

**Жизненная активность**

Имелся значимый рост жизненной активности в первые 90 дней после операции (p<0,00001), с сопоставимыми показателями у пациентов через 180 дней (65,5±11,6 против 67,3±12,9, p=0,24). У здоровых людей без ИБС данный показатель

составляет 72,9±5,5, у больных ИБС 45,0±4,46.

### Социальное функционирование

Социальное функционирование показывает, насколько физическое или эмоциональное состояние ограничивает общение пациента с коллективом, другими пациентами, семьей, друзьями. Имелся рост данного показателя от исходных значений при поступление практически в 1,5 раза через 90 дней (с 61,7±18,9 до 78,1±18,6, $p<0,00001$) и на 1,3% через 180 дней (79,1±18,7, $p=0,83$).

### Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

При поступлении имелись крайне низкие значения данного показателя, поскольку, имея низкий пульс, пониженную переносимость физической нагрузки, потери сознания, одышку, пациенты зачастую имеют пониженное настроение и не могут выполнять свою повседневную деятельность, которая входит в оценку ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. Уже через 90 дней после имплантации ЭКС и применения триметазидина данный показатель в 3,5 раза превышал исходные данные (71,2±25,7 против 23,3±22,01, $p<0,00001$). Однако, через 180 дней приема препарата значимых различий выявлено не было (71,2±25,7 против 81,6±15,8, $p=0,08$).

### Психическое здоровье

Низкие показатели психического здоровья при поступление обусловлены тем, что зачастую пациенты с брадикардией впервые попадают в больницу с заболеванием сердца, ранее их не беспокоившим. Пациентам предлагается оперативное лечение на сердце. Это в свою очередь может приводить к

возникновению стрессовых ситуаций, депрессивных состояний и тревоги. При этом плановые пациенты знают, что их ждет, идут на операцию «эмоционально подготовленные». Однако уже через 90 дней имеется значимый рост психического здоровья, до показателей, схожих со здоровым человеком (79,2±7,7 против 64,4±13,4, p=0,005).

Через 180 дней суммарный показатель физического функционирования (PH) увеличился на 21 балл (p<0,0001). Прирост суммарного показателя психологического компонента здоровья составил 16 баллов (p<0,0001) соответственно. Основные результаты представлены в Таблице 40.

Таблица 40 – Результаты исследования качества жизни по шкале SF-36

| Показатель | Количество баллов | P |
|---|---|---|
| Физическое функционирование | | |
| При поступление | 61,6±16,7 | |
| Через 90 дней приема ТД | 78,1±11,9 | p*=0,000024 |
| Через 180 дней приема ТД | 78,5±15,6 | p**=0,99 |
| Ролевое физическое функционирование | | |
| При поступление | 29,9±11,1 | |
| Через 90 дней приема ТД | 73,4±13,4 | p*=0,0000001 |
| Через 180 дней приема ТД | 78,3±20,1 | p**=0,19 |
| Интенсивность боли | | |
| При поступлении | 44,9±16,9 | |
| Через 90 дней приема ТД | 75,5±15,4 | p*=0,00009 |
| Через 180 дней приема ТД | 80,1±14,4 | p**=0,12 |
| Общее состояние здоровья | | |
| При поступлении | 58,6±14,7 | |
| Через 90 дней приема ТД | 66,6±13,8 | p*=0,004 |
| Через 180 дней приема ТД | 67,6±11,7 | p**=0,23 |
| Жизненная активность | | |
| При поступлении | 43,4±10,7 | |
| Через 90 дней приема ТД | 63,1±9,8 | p*<0,00001 |
| Через 180 дней приема ТД | 64,8±12,3 | p**=0,24 |
| Социальное функционирование | | |
| При поступлении | 61,7±18,9 | |
| Через 90 дней приема ТД | 78,1±18,6 | p*<0,00001 |

*Продолжение Таблицы 40*

| | | |
|---|---|---|
| Через 180 дней приема ТД | 79,1±18,7 | p**=0,83 |
| Ролевое эмоциональное функционирование | | |
| При поступлении | 23,3±22,01 | |
| Через 90 дней приема ТД | 71,2±25,7 | p*<0,00001 |
| Через 180 дней приема ТД | 81,6±15,8 | p**=0,08 |
| Психическое здоровье | | |
| При поступлении | 64,4±13,4 | |
| Через 90 дней приема ТД | 79,2±7,7 | p*=0,005 |
| Через 180 дней приема ТД | 81,1±7,5 | p**=0,18 |
| Физический компонент здоровья | | |
| При поступлении | 37,9±3,9 | |
| Через 90 дней приема ТД | 54,3±3,5 | p*<0,00001 |
| Через 180 дней приема ТД | 58,3±3,1 | p**=0,22 |
| Психический компонент здоровья | | |
| При поступлении | 38,1±4,8 | |
| Через 90 дней приема ТД | 51,5±3,8 | p*<0,0001 |
| Через 180 дней приема ТД | 54,9±3,9 | p**=0,28 |

Примечание – p* – сравнение результатов при поступлении и через 90 дней приема ТД; p** – сравнение результатов через 90 и 180 дней приема ТД.

В нашем исследовании каждый пациент проходил опрос по шкале SF-36 при поступлении, через 90 и 180 дней после начала приема ТД и хирургического лечения имплантации двухкамерной системы ЭКС.

Исходя из результатов, полученных при опросе, мы наблюдаем, что субъективно пациенты отмечают улучшение физического, психического здоровья и качества жизни.

## 5.8. Оценка осложнений и нежелательных реакций при приеме триметазидина дигидрохлорида

В ходе исследования 3 пациента из 100 (3,0%) отметили появление

нежелательных явлений на фоне приема триметазидина дигидрохлорида.

Первый пациент отмечал повышение артериального давления спустя 3-4 часа после препарата на фоне подобранной гипотензивной терапии. Гипотензивная терапия была скорректирована, в дальнейшем повышение артериального давления не отмечалось.

Второй пациент отмечал появление диареи на фоне приема препарата. Консультирован гастроэнтерологом, выполнена ФГДС, выявлен эрозивный гастродуоденит. HP экспресс-тест: результат сомнительный (+/-). Проведен курс медикаментозной терапии. Явления диареи прошли.

Третий пациент отмечал появление перебоев в работе сердца, головокружения, страха смерти, предположительно связанных с увеличением количества предсердных экстрасистол после приема исследуемого препарата. Выполнено СКМ на фоне приема исследуемого препарата и спустя месяц после его отмены. В обоих случаях были зафиксированы предсердные экстрасистолы в равном количестве (2856 при первом исследование и 2621 при втором, $p>0,05$). После консультации психотерапевта назначен анксиолитик курсом 1 месяц. После проведенной консультации и курса терапии остались жалобы на редкие перебои в работе сердца, которые не влияли на качество жизни.

Нежелательные явления, которые отмечали пациенты на фоне приема триметазидина дигидрохлорида, вероятно, связаны не с назначением препарата, а с сопутствующей патологией. После лечения сопутствующих заболеваний пациенты не отмечали осложнений на фоне приема триметазидина дигидрохлорида.

## 5.9. Резюме

В ходе исследования препарата триметазидина дигидрохлорида мы доказали, что препарат достоверно увеличивает среднюю частоту сокращения предсердий

($p<0,05$), а после отмены препарата видна достоверно значимая динамика в снижение активности синусового узла ($p<0,05$).

Триметазидина дигидрохлорид нивелирует воздействие β-адреноблокаторов на всех этапах исследования вплоть до отмены метаболической терапии. Максимальный эффект препарата триметазидина дигидрохлорид проявляется в группе 1 (пациенты без бета-адреноблокаторов).

Наблюдается статистическая значимая суммарная прибавка в среднем значении ТВА ($p<0,05$). Максимальный эффект проявляется у пациентов с СССУ и АВ-блокадой 2 степени на всех этапах исследования.

Статистически значимую суммарную прибавку так же наблюдаем в среднем значении ТВР после имплантации ЭКС до 180 дня приема препарата ($p<0,05$). У пациентов с АВ-блокадой II и III степени статистически значимого эффекта достигнуто не было.

Триметазидина дигидрохлорид и постоянная электрокардиостимуляция статистически значимо уменьшают интервал PQ у пациентов с СССУ ($p<0,05$).

У пациентов с АВ-блокадой 2 и 3 степени после имплантации двухкамерной системы ЭКС исследуемый препарат нивелирует отрицательное воздействие электрокардиостимуляции и статистически значимо уменьшает процент пароксизмов фибрилляции предсердий ($p<0,05$).

Триметазидина дигидрохлорид и постоянная двухкамерная электрокардиостимуляция статистически значимо увеличивают дистанцию ходьбы ($p<0,05$). Данная комбинация воздействия на ФВ ЛЖ не оказали.

По результатам, полученным при опросе по шкале SF-36, мы наблюдаем субъективное улучшение физического, психического здоровья и качества жизни.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения сердечного ритма остаются распространенным заболеванием в современной кардиологии из-за большого разнообразия и связанных с ними диагностических трудностей [83, 109, 178, 182]. Особое место в группе нарушений ритма сердца занимают БА, которые в отсутствие лечения приводят к развитию тяжелой сердечной недостаточности и внезапной смерти [75]. Основными причинами редкого пульса являются нарушение функций синоатриального и атриовентрикулярного узлов различной степени. Единственным эффективным способом лечения БА является хирургическое лечение – имплантация постоянной системы ЭКС [19, 64, 65].

Существуют разные варианты имплантации правожелудочкового электрода: верхушка правого желудочка, межжелудочковая перегородка, левая ножка пучка Гиса и область проекции пучка Гиса [150, 156].

Различные исследования продемонстрировали, что при стимуляции более 20% развивается пейсмейкер-индуцированная кардиомиопатия [102, 105, 157]. Происходит асинхронное сокращение желудочков, что ведет к ремоделированию миокарда [45, 73, 89]. Более того, в различных исследованиях продолжительностью около 15 лет, показана положительная корреляция между вызванной кардиостимулятором кардиомиопатией и длительностью комплекса QRS [141, 144].

Стимуляция левой ножки пучка Гиса и самого пучка Гиса реализует близкое к физиологическому распространение импульса по проводящей системе сердца [74, 102, 105, 130, 155, 157, 185].

Применение методики гисиальной стимуляции значительно увеличивает время операции и рентгеноскопии, ее стоимость, повышает риски послеоперационных осложнений [57, 103, 113, 114, 115, 133]. Кроме этого, у некоторых пациентов анатомические особенности не позволяют эффективно имплантировать электрод в

проводящую систему [127, 128, 129, 153]. Высокий и нестабильный порог стимуляции, низкая амплитуда волны R и повреждение ножки пучка Гиса в ходе имплантации [97, 116, 154] ограничивают применимость этого метода, особенно у пациентов с блокадой в самом пучке Гиса. Нарушение атриовентрикулярной проводимости может быть связано с повреждением артерии АВ-узла, но более вероятно, механическим повреждением ткани пучка Гиса, которое встречается в 1,1% случаев физиологической стимуляции [151, 198].

Имплантация эндокардиального электрода в левую ножку пучка Гиса требует специального доставочного интродьюсера, тем самым увеличивает стоимость операции, а использование этого интродъюсера увеличивает продолжительность операции.

Учитывая большое количество осложнений при верхушечной стимуляции, высокую стоимость доставочных устройств при стимуляции пучка Гиса и левой ножки пучка Гиса при хирургическом лечении пациентов, участвующих в нашем исследование, мы отказались от данных методик.

Перед тем, как определить степень влияния постоянной ЭКС и триметазидина дигидрохлорида на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца, мы сравнили степень воздействия парагисеальной стимуляции и стимуляцией средней трети межжелудочковой перегородки на переносимость физической нагрузки, количество пароксизмов фибрилляции предсердий и процент собственных желудочковых комплексов. Это необходимо было сделать для того, чтобы выбрать один из способов имплантации эндокардиального желудочкового электрода для стандартизации и объективизации дальнейшего исследования.

Мы определили, что парагисеальная стимуляция не обладает преимуществом в отношении переносимости физической нагрузки, процента собственных желудочковых комплексов и среднего процента фибрилляции предсердий в исследуемый временной промежуток. Но продолжительность операции,

продолжительность пребывания в стационаре больше на 27,0% и на 39,2% соответственно ($p<0,05$). У 41,2% пациентов потребовалось повторное хирургическое вмешательство – репозиция желудочкового электрода.

Учитывая эти данные, мы имплантировали правожелудочковые электроды в среднюю треть межжелудочковой перегородки.

В нашей работе мы определили степень влияния постоянной электрокардиостимуляции на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца, переносимость физической нагрузки и процент пароксизмов фибрилляции предсердий.

Проанализировав и оценив результаты первой части исследования, было установлено, что во всех трех группах пациентов постоянная двухкамерная ЭКС не оказала действия на средний процент собственных желудочковых и предсердных комплексов ($p>0,05$ во всех трех группах). Можно сделать вывод, что даже большой процент предсердной и желудочковой стимуляции никак не влияет на процент собственных сокращений сердца. Так же было выявлено, что постоянная ЭКС статистически значимо улучшает переносимость физической нагрузки через 3 месяца во всех группах ($p=0,003$ в первой, $p=0,02$ во второй и $p=0,001$ в третьей), а спустя 12 месяцев после хирургического лечения в первой и второй группе дальнейшее увеличение дистанции ходьбы отсутствует ($p=0,46$ и $p=0,49$ соответственно), но по сравнению с моментом поступления увеличение дистанции ходьбы статистически значимое (на 21,4%, $p=0,02$ и на 21,1%, $p=0,02$ соответственно), а в группе 3 с АВ-блокадой 3 степени спустя 12 месяцев это значение уменьшилось на 6,1% ($p=0,024$). Это говорит о том, что с увеличением процента правожелудочковой электрокардиостимуляция статистически значимо ухудшается переносимость физической нагрузки (т.к. у пациентов с СССУ и АВ-блокадой 2 степени дальность ходьбы сохраняется на одном уровне спустя 3 и 12 месяцев после имплантации двухкамерного ЭКС). Аномальная активация

желудочков при стимуляции правого желудочка, ведет к снижению функции левого желудочка и его структурным изменениям, которые являются следствием возникновения электрической и механической диссинхронии миокарда [178]. Это приводит к уменьшению прироста систолического утолщения МЖП и увеличение диастолического давления в полости ЛЖ. Увеличивается нагрузка в области свободной стенки ЛЖ, что приводит к ее гипертрофии, что влечет за собой прогрессирование ХСН и усугублению течения фибрилляции предсердий [181, 188].

В нашем исследовании мы подтвердили, что с увеличением процента правожелудочковой электрокардиостимуляция статистически значимо увеличивается процент пароксизмов ФП. У пациентов с СССУ (1 группа) процент пароксизмов ФП статистически значимо не изменился (процент желудочковой стимуляции 4,16), у пациентов с АВ-блокадой 2 степени увеличилось на 4,0% (p=0,01) при проценте желудочковой стимуляции 70,83%, а у пациентов с АВ-блокадой 3 степени (3 группа) на 13,36% (p=0,03) при проценте желудочковой стимуляции 98,7%. Это подтверждает отрицательный эффект правожелудочковой электрокардиостимуляции.

Получив такие данные, были сформированы группы пациентов, где определили влияние триметазидина дигидрохлорида в составе комплексной терапии на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца, переносимость физической нагрузки, ФВ ЛЖ по Симпсону после хирургического лечения – имплантации двухкамерной системы ЭКС. Было продемонстрировано влияние препарата, но с некоторыми особенностями в каждой группе (группа 1 - пациенты без сопутствующей терапии, которая может повлиять на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца – бета-адреноблокаторы; группа 2 - пациенты с сопутствующей терапией). В обеих группах постоянная электрокардиостимуляция не оказывала никакого влияние на активность синусового узла (p=0,47 и p=0,111 соответственно), что и было подтверждено ранее. В первой группе суммарная

прибавка в активности синусового узла с момента поступления и имплантации ЭКС до 180 дня приема препарата составляет 4,16% (p=0,001). А во второй группе за 180 дней приема препарата никаких изменений не отмечено (p=0,41). После его отмены на первой неделе видна динамика в снижение активности синусового узла, а начиная с 14 дня, наблюдается достоверно значимое снижение. Суммарное снижение средней частоты сокращений предсердий в минуту с момента поступления и имплантации ЭКС до 30 дня приема препарата составляет 3,2% (p=0,001). Мы связываем это с тем, что положительный эффект препарата триметазидина дигидрохлорид нивелируется приемом препаратов (бета-адреноблокаторы), которые отрицательно влияют на активность синусового узла. В первой группе, где пациенты не принимали бета-адреноблокаторы, снижение на 30 день отмены на 4,6% (p=0,001) по сравнению с периодом 180 дней приема препарата, что соответствует исходным цифрам до приема препарата, разница статистически незначима – p=0,13. Можно сделать вывод, что именно триметазидина дигидохлорид увеличивает активность синусового узла. Это реализуется по средствам таких эффектов исследуемого препарата, как увеличение коронарного резерва, уменьшения внутриклеточного ацидоза и изменений трансмембранного ионного потока на митохондриальном уровне, что в свою очередь повышает возбудимость и проводимость пейсмекерных клеток синусового узла.

Необходимо отметить, что максимальный эффект от приема метаболической терапии был достигнут в группе 1 - пациентов без сопутствующей терапии, которая может повлиять на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца – бета-адреноблокаторы, так как в этой группе отсутствовал отрицательный эффект на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца.

Относительно среднего процента собственных предсердных комплексов была выявлена следующая картина. Суммарная прибавка в среднем проценте собственных предсердных комплексов в первой группе за 180 дней приема препарата составила

4,16% (p=0,001), а через 30 дней после отмены препарата процент собственных предсердных комплексов снизился в первой группе на 2,4% (p=0,001) и вернулось практически к исходным значениям, разница статистически незначима – p=0,46. Это опять же демонстрирует положительное влияние препарата триметазидин дигидрохлорида на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца, т.к. на фоне приема препарата показатели улучшаются, а после отмены ухудшаются и возвращаются к исходным значениям. Во второй группе средний процент собственных предсердных комплексов без изменений. Это демонстрирует отсутствие эффекта препарата триметазидин дигидрохлорида на процент собственных предсердных комплексов вне зависимости от длительности приема препарата на фоне приема бета-адреноблокаторов, ввиду непосредственного антагонистического эффекта самих бета-адреноблокаторов

Из полученных данных можно сделать вывод, что максимальный эффект препарата триметазидина дигидрохлорид проявляется в группе 1 – пациенты без терапии бета-адреноблокаторов. Минимальный эффект был достигнут в группе 2 - пациенты с терапией бета-адреноблокаторов. Но с другой стороны, было продемонстрировано, что исследуемый препарат нивелирует отрицательное влияние бета-адреноблокаторов на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца.

В группах исследования, где определялось влияние исследуемого препарата на электрофизиологические свойства АВ-узла, мы получили данные, по которым можно уверенно сказать, что в группах пациентов с синдромом слабости синусового узла и пациентов с атриовентрикулярной блокадой II степени препарат триметазидин дигидрохлорида оказывал свое положительное воздействие на атриовентрикулярную антеградную проводимость. Это выражалось в виде: суммарная прибавка в среднем значении ТВА с момента 24-48 часа после имплантации ЭКС до 180 дня приема препарата составляет 3,16% (p=0,001) в первой

группе и 8,3% (p=0,001) во второй. В первой группе постоянная электрокардиостимуляции не оказывала никакого влияние на активность атриовентрикулярного узла в исследуемый временной промежуток в течение 6 месяцев (p=0,49), а во второй группе отмечено увеличение среднего значения ТВА через 24-48 часов после хирургического лечения имплантации ЭКС (p=0,034). В первой группе снижение на 30 день отмены препарата среднего значения ТВА на 3,6%, p=0,001 по сравнению с периодом 180 дней приема препарата, что соответствует исходным цифрам до приема препарата, разница статистически незначима – p=0,42 (между интраоперационными показателями и спустя 30 дней отмены препарата). Во второй группе снижение на 30 день отмены препарата среднего значения ТВА на 9,1%, p=0,001 по сравнению с периодом 180 дней приема препарата, что соответствует исходным цифрам до приема препарата, разница статистически незначима – p=0,412 (между интраоперационными показателями и спустя 30 дней отмены препарата).

Необходимо отметить, что эффект от метаболической терапии в первой и второй группе на ТВА сохранялся в течение всего исследования вплоть до 180 дня приема препарата, а после отмены вновь возвращался к исходным цифрам. Поэтому для сохранения эффективности препарата его необходимо принимать длительный срок.

В группе пациентов с постоянной АВ-блокадой 3 степени триметазидин дигидрохлорида никаким образом не воздействовал на антеградную атриовентрикулярную проводимость. Стоит отметить, что у 4 пациентов из этой группы, несмотря на наличие постоянной АВ-блокады 3 степени, все же появилось антеградное АВ-проведение на 21 и 30 день приема препарата, хотя это результат и не является статистически значимым (p=0,239). Мы предполагаем, что данный результат связан с тем, что у пациентов с СССУ и АВ-блокадой 2 степени сохранено проведение по АВ-узлу, поэтому есть точка приложения для триметазидина, а у

пациентов с АВ-блокадой 3 степени проведение отсутствует полностью, поэтому исследуемый препарат не сможет улучшить этот показатель.

Относительно среднего процента собственных желудочковых комплексов была выявлена следующая картина. Суммарная прибавка в среднем проценте собственных желудочковых комплексов в группе пациентов с синдромом слабости синусового узла составила 1,05% (p=0,004), а через 30 дней после отмены препарата среднее количество собственных желудочковых комплексов снизилось практически к исходным значениям (p=0,490). Это демонстрирует то, что у пациентов с синдромом слабости синусового узла исследуемый препарат статистически значимо увеличивает процент собственных желудочковых комплексов.

В группе пациентов с АВ-блокадой II степени пациентов суммарная прибавка в среднем проценте собственных желудочковых комплексов составила 5,8% (p=0,001), а через 30 дней после отмены препарата среднее количество собственных желудочковых комплексов снизилось на 5,7 % (p=0,001) и вернулось к исходным значениям (p=0,280). Это демонстрирует то, что у пациентов с АВ-блокадой II степени исследуемый препарат статистически значимо увеличивает процент собственных желудочковых комплексов.

В отношении группы пациентов с АВ-блокадой III степени мы получили следующие данные. У 4 пациентов появились собственные желудочковые комплексы со средним значением 10,75% спустя 180 дней приема препарата, результат является статистически значимым, p=0,022. Это демонстрирует то, что у пациентов с АВ-блокадой III степени исследуемый препарат статистически значимо увеличивает процент собственных желудочковых комплексов.

Учитывая, что во всех трех группах исследования, вне зависимости от основной патологии исследуемы препарат достоверно увеличил процент собственных желудочковых комплексов, то мы рекомендуем его прием у пациентов с СССУ, АВ-блокадой 2 и АВ-блокадой 3 степени для минимизации

правожелудочковой стимуляции, а это приведет к замедлению прогрессирования ХСН, процента пароксизмов ФП [181, 188].

Нами была проведена оценка воздействия исследуемого препарата на интервал PQ. Для оценки интервала были взяты две имеющиеся группы пациентов: 1. Пациенты с синдромом слабости синусового узла (38 пациентов). 2. Пациенты с атриовентрикулярной блокадой II степени (25 пациентов). Было продемонстрированно, что влияние на интервал PQ стимулятора статистически незначимое (p=0,666 в первой группе и p=0,201 во второй). Суммарное уменьшение интервала PQ с момента имплантации ЭКС до 180 дня приема препарата составляет 1,1% (p=0,001) в первой группе и 1,3% (p=0,001) во второй группе. После отмены препарата на 30 день статистически показатели вернулись к исходным значениям (p=0,665 и p=0,213 соответственно). Из этого можно сделать вывод, что триметазидина дигидрохлорид и постоянная электрокардиостимуляция статистически значимого уменьшают интервал PQ у пациентов с СССУ и АВ-блокадой 2 степени. Ранее было продемонстрировано, что триметазид увеличивает ТВА и процент собственных желудочковых комплексов. Все эти показатели подтверждают увеличения активности АВ-узла.

В исследовании была проведена оценка воздействия препарата на фракцию выброса левого желудочка по Симпсону по данным ЭХО КГ у всех исследуемых пациентов (100 пациентов) вне зависимости от основной и сопутствующей патологии. Продемонстрированно, что триметазидина дигидрохлорид и постоянная электрокардиостимуляция статистически значимого эффекта на ФВ ЛЖ (по Симпсону) не оказали (p=0,098).

Важным было определить влияние препарата и постоянной ЭКС на дистанцию ходьбы и количество пройденных лестничных пролетов у всех исследуемых пациентов (100 пациентов) вне зависимости от основной и сопутствующей патологии.

Суммарное увеличение дистанции ходьбы с момента поступления до 180 дня приема препарата и имплантации ЭКС составляет 41,0% (p=0,001). Из этого можно сделать вывод, что триметазидина дигидрохлорид и постоянная электрокардиостимуляция статистически значимо увеличивают дистанцию ходьбы, но также было продемонстрировано, что после отмены препарата дистанция ходьбы статистически значимо уменьшается (через 30 дней после отмены препарата уменьшилась на 4,6% (p=0,001), но сохранялась выше исходных (p=0,001). Это говорит о том, что у пациентов после хирургического лечения имплантации постоянной системы ЭКС назначение триметазидина дополнительно увеличивает дистанцию ходьбы.

Суммарное увеличение количества пройденных лестничных пролетов с момента поступления до 180 дня приема препарата и имплантации ЭКС составляет 46,2% (p=0,001). Из этого можно сделать вывод, что препарат триметазидина дигидрохлорид и постоянная электрокардиостимуляция статистически значимо влияют на количество пройденных лестничных пролетов, но также было продемонстрировано, что после отмены препарата количество пройденных лестничных пролетов статистически значимо уменьшается (через 30 дней после отмены препарата уменьшилась на 3,8% (p=0,003).

Уменьшение дальности ходьбы и количества пройденных лестничных пролетов спустя 30 дней после отмены исследуемого препарата демонстрирует, что увеличение дальности ходьбы и количества пройденных пролетов в основном связано с постоянной электрокардиостимуляцией, но при этом комбинация триметазидина и ЭКС статистически значимо улучшают эти показатели.

С помощью одномерного логистического регрессионного анализа в общей группе пациентов было оценено влияние триметазидина дигидрохлорида в составе комплексной терапии на фоне постоянной двухкамерной ЭКС на частоту предсердных сокращений, процент собственных желудочковых комплексов, ТВА и

ТВР, дистанцию ходьбы, количество пройденных лестничных пролетов, процент фибрилляции предсердий на каждом этапе исследования. Доказано, что исследуемы препарат положительно влияет на данные показатели на всех этапах, p=0,001.

Важным было определить влияние исследуемого препарата в составе комплексной терапии на общее количество пароксизмов ФП. Доказано, что на фоне приема исследуемого препарата и постоянной электрокардиостимуляции через 12 месяцев уменьшился процент пароксизмов ФП в общей группе пациентов (p=0,001). Необходимо отметить, что в группе пациентов с СССУ препарат статистически значимо снижает количество пароксизмов ФП через 3 и 12 месяцев. У пациентов с АВ-блокадой 2 степени через 3 и 12 месяцев статистически значимо не влияет. У пациентов с АВ-блокадой 3 степени через 3 месяца не влияет на общее количество ФП, p=0,08. Через 12 месяцев наблюдается тенденция к уменьшению общее количество ФП, p=0,068. Мы предполагаем, что отсутствие эффекта у пациентов с АВ-блокадой 2 и 3 степени связано с сохранением большого процента правожелудочковой стимуляции [81]. Но в группе пациентов без метаболической терапии с АВ-блокадой 2 и 3 степени наблюдалось увеличение количества пароксизмов ФП. Из этого можно сделать вывод, что триметазидин, даже при условии большого процента правожелудочковой стимуляции, минимизирует прогрессирование фибрилляции предсердий за счет улучшения сократимости сердечной мышцы, сокращения степени закисления клеток миокарда и увеличения синтеза аденозинтрифосфата, уменьшения агрегации нейтрофилов, подавления свободнорадикального повреждения клеток миокарда и увеличения переносимости ими гипоксического стресса, поддержания нормальной функции митохондрий, сокращения образования радикалов кислорода внутри клеток и подавления инфильтрации нейтрофилами ткани миокарда [196].

На протяжении всего исследования было выявлено 3 осложнения и нежелательных реакций на фоне приема препарата триметазидина дигидрохлорид.

Первый пациент отмечает повышение артериального давления спустя 3-4 часа после препарата на фоне оптимально подобранной гипотензивной терапии. Второй пациент отмечает появление диареи в те дни, когда он принимает препарат. 3 пациент отмечает появления перебоев в работе сердца, связанные с увеличением количества предсердных экстрасистол после приема исследуемого препарата.

Проанализировав полученные данные, мы выявили, что осложнения, которые отмечали пациенты на фоне его приема, связаны не с приемом этого препарата, а с сопутствующей патологией. После тщательного лечения сопутствующих заболеваний пациенты не отмечали никаких осложнений на фоне приема триметазидина.

Мы предполагаем, что положительный эффект от применения триметазидина дигидрохлорида у пациентов после имплантации двухкамерной системы ЭКС, связан с предотвращением снижения внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата путем сохранения энергетического метаболизма клеток (в том числе проводящей системы сердца) в состоянии гипоксии [52, 168]. Сокращается степень закисления клеток миокарда и увеличивается синтез аденозинтрифосфата, подавляется повреждение клеток миокарда и увеличивается переносимость ими гипоксического стресса, поддерживается нормальная функция митохондрий, сокращается образование радикалов кислорода внутри клеток и подавляется инфильтрации нейтрофилами ткани миокарда [196]. Таким образом, препарат обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза [110, 111, 122, 142].

У пациентов со стенокардией триметазидина дигидрохлорид увеличивает коронарный резерв, тем самым замедляя наступление ишемии, вызванной физической нагрузкой, и сохраняет нормальный кровоток по коронарным артериям, в том числе питающих атриовентрикулярный узел [124, 136, 137, 176, 177]. Видя

улучшение электрофизиологических показателей у пациентов с брадикардией ишемического и не ишемического генеза, считаем, что применение триметазидина дигидрохлорида целесообразно у всех групп пациентов.

Стоит отметить, что ранее в отечественной и мировой литературе не изучалось влияние триметазидина дигидрохлорида на электрофизиологические свойства АВ-узла на фоне постоянной электрокардиостимуляции.

# ВЫВОДЫ

1. Стимуляция средней трети межжелудоковой перегородки и парагисеальной области у пациентов с постоянными двухкамерными системами электрокардиостимуляции обладает равными показателями в отношении переносимости физической нагрузки, количества пароксизмов фибрилляции предсердий и общего количества собственных желудочковых комплексов ($p>0,05$).

2. Имплантация эндокардиального правожелудочкового электрода в среднюю треть межжелудочковой перегородки, у пациентов с брадиаритмией, значимо уменьшает количество послеоперационных осложнений, по сравнению с имплантацией эндокардиального электрода в парагисеальную область ($p<0,05$).

3. Имплантация эндокардиального правожелудочкового электрода в среднюю треть межжелудочковой перегородки, у пациентов с брадиаритмией, значимо снижает длительность оперативного лечения и пребывания в стационаре, по сравнению с имплантацией эндокардиального электрода в парагисеальную область ($p<0,05$).

4. Двухкамерная электрокардиостимуляция как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах не приводит к изменению активности синусового и атриовентрикулярного узлов, сопровождается снижением переносимости физической нагрузки ($p<0,05$) в группе больных с АВ-блокадой 3 степени и увеличением процента пароксизмов фибрилляции предсердий при АВ-блокаде 2 и 3 степеней ($p<0,05$).

5. При использовании триметазидина дигидрохлорида в составе комбинированной терапии у пациентов с имплантированными ЭКС наблюдается прибавка активности синусового и антриовентрикулярного узлов через 6-8 часов после начала приема препарата, которая сохраняется в течение всего периода исследования ($p<0,05$). Применение триметазидина дигидрохлорида ассоциировано с

увеличением процента собственных желудочковых комплексов у больных с СССУ, АВ-блокадой II и III ($p<0,05$) степеней, повышением показателя физического функционирования и психологического компонента здоровья, а также улучшением переносимости физической нагрузки ($p<0,05$) и не сопровождаются значимыми нежелательными реакциями во всех группах наблюдения.

6. Триметазидина дигидрохлорид в составе комплексной терапии на фоне постоянной двухкамерной электрокардиостимуляции приводит к уменьшению интервала PQ ($p<0,05$) у пациентов с АВ-блокадой 2 степени и у пациентов с СССУ. Применение триметазидина дигидрохлорида сопровождается снижением процента пароксизмов ФП через 3 и 12 месяцев у пациентов с СССУ ($p<0,05$) и тенденцией к уменьшению процента ФП у больных с АВ-блокадой 3 степени через 12 месяцев наблюдения ($p=0,068$).

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе области имплантации эндокардиального желудочкового электрода между парагисеальной стимуляцией и средней трети межжелудочковой перегородки, рекомендуем делать выбор в пользу межжелудочковой перегородки для снижения количества послеоперационных осложнений.

2. Для уменьшения длительности оперативного лечения и пребывания в стационаре – имплантации двухкамерной системы ЭКС, при выборе области имплантации эндокардиального желудочкового электрода между парагисеальной областью и средней трети межжелудочковой перегородки, рекомендуем делать выбор в пользу межжелудочковой перегородки.

3. У пациентов с СССУ, АВ-блокадой 2 и 3 степени рекомендуется назначение триметазидина дигидрохлорида в составе комплексной терапии на фоне постоянной ЭКС для уменьшения процента стимуляции, снижения риска развития пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, увеличения процента собственных, более физиологичных, предсердных и желудочковых сокращений, а также улучшения переносимости физической нагрузки.

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада

БА – брадиаритмии

ВПС – врожденный порок сердца

ДСУ – дисфункция синусового узла

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КАТ – 3-кетоацил-КоА-тиолаза

ЛЖ – левый желудочек

МАС – Морганьи-Адамса-Стокса

МЖП – межжелудочковая перегородка

НРС – нарушения ритма сердца

ОКС – острый коронарный сидром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПЖ – правый желудочек

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ППС – приобретенный порок сердца

ПСС – проводящая система сердца

РФ – Российская Федерация

СА – синоатриальный узел

СКМ – суточное мониторирование ЭКГ

СУ – синусовый узел

СССУ – слабости синусового узла

ТВА – антеградная точка Венкебаха

ТВР – ретроградная точка Венкебаха

ТД – триметазидина дигидрохлорид

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСМН – хроническая сосудисто-мозговая недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭХОКС – эхокардиоскопия

AAI – A – стимулируемая камера - предсердная; A – камера из которой воспринимается управляющий сигнал – предсердная; I – вид реакции стимулятора на воспринимаемый сигнал – ингибирующий

VVI – V – стимулируемая камера - желудочковая; V – камера из которой воспринимается управляющий сигнал – желудочковая; I – вид реакции стимулятора на воспринимаемый сигнал – ингибирующий

ODO – O – стимулируемая камера – нет; D – камера из которой воспринимается управляющий сигнал – обе камеры; O – вид реакции стимулятора на воспринимаемый сигнал – нет.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдульянов, И.В. Современные подходы к постоянной электрокардиостимуляции / И.В. Абдульянов, И.И. Вагизов. – Текст (визуальный): непосредственный // Практическая медицина. – 2013. – Т. 71,№ 3. – С. 49–55.

2. Абдульянов, И.В. Хирургическое лечение брадиаритмий: имплантация электрокардиостимулятора. Этиология и патогенез брадикардии, диагностика и современные показания к операции имплантации ЭКС: учебно-методическое пособие для врачей / И.В. Абдульянов. – Казань: МеДДоК, 2018. – 35 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

3. Акатова, Е.В. Триметазидин (обзор последних зарубежных публикаций) / Е.В. Акатова. – Текст (визуальный): непосредственный // ConsiliumMedicum. – 2018. – Т. 20, № 10. – С. 53–58. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.53-58.

4. Александрович, Ю.С. Волемическая поддержка при критических состояниях у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов. – СПб.: Изд-во СПбГПМУ, 2019. – 124 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

5. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах РФ, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А.О. Кнради, Ю.А. Карпов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 6-11.

6. Антиаритмическая терапия у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий в условиях постоянной электрокардиостимуляции / А.Н. Воловченко, Е.А. Сыркина, А.Л. Сыркин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Анналы аритмологии. – 2021. – №3. – С. 162–168.

7. Ардашев, В.Н. Лечение нарушений сердечного ритма / В.Н. Ардашев, А.В. Ардашев, В.И. Стеклов. – 2-е изд. – М.: Медпрактика-М, 2005. – Текст (визуальный): непосредственный.

8. Байриков, И.М. Использование медицинского препарата «Гемоблок ДЕНТ» у больных с гемофилией в стоматологии / И.М. Байриков, Е.В. Блохина. – Текст (визуальный): непосредственный // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 08. – С. 146–148.

9. Безуглов, Э.Н. Применение триметазидина у здоровых людей / Э.Н. Безуглов, М.А. Сокольская, А.Д. Рудницкая. – Текст (визуальный): непосредственный // РКЖ. – 2023. – №S6. – С.43.

10. Биомеханика миокарда, внутрисердечная гемодинамика и эндотелиальная функция у пациентов до и после имплантации различных типов электрокардиостимуляторов / В.А. Санакоева, М.С. Рыбаченко, А.А. Пухаева, А.Г. Автандилов. – Текст (визуальный): непосредственный // CardioСоматика. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 59. doi:10.26442.22217185.2.190307.

11. Бобомуратов, Т.А. Осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших COVID-19 / Т.А. Бобомуратов, Н.А. Каримова, А.К. Турсунбаев. – Текст (визуальный): непосредственный // Academic research in educational sciences. – 2023. – №1. – С.162–169.

12. Бокерия, Л.А. Нарушения ритма сердца и проводимости в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей / Л.А. Бокерия, С.М. Батов. – Текст (визуальный): непосредственный // Креативная кардиология. – 2011. – № 2. – С. 134-153.

13. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2015. – 130 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

14. Бокерия, Л.А. Состояние электрокардиостимуляции в России в 2010 году / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревишвили, И.А. Дубровский. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник аритмологии. – 2012. – Т. 68 (68). – С. 77-80.

15. Бокерия, Л.А. Современное состояние аритмологической помощи в России и перспективы развития / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревишвили, В.В. Купцов; Научный центр сердечно – сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Центр хирургической и интервенционной аритмологии МЗ РФ. – Текст (визуальный): непосредственный // Конференция "БИОМЕДПРИБОР-2000". – Москва, 2001. – С. 1.

16. Бокерия, О.Л. Современное состояние проблемы однокамерной предсердной и двухкамерной электрокардиостимуляции у пациентов с синдромом слабости синусного узла / О.Л. Бокерия, А.В. Сергеев. – Текст (визуальный): непосредственный // Анналы аритмологии. – 2012. – Т. 9,№ 3. – С. 20.

17. Болохова, И.Л. Исследование электрокардиограмм при выявлении атриовентрикулярной блокады сердца 1, 2 и 3 степеней / И.Л. Болохова, О.Е. Семенищева. – Текст (визуальный): непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2 . – С. 47–47.

18. Болдуева, С.А. Эффективность триметазидина и Сулодексида у больных с микроваскулярной стенокардией / С.А. Болдуева, И.А. Леонова, О.В. Захарова. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – № 3. – С. 363–369. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-06-12.

19. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020 / А.Ш. Ревишвили, Е.А. Артюхина, М.Г. Глезер [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // РКЖ. – 2021. – №4. – С.1–207 с.

20. Бурлуцкая, А.В. Регуляторно-адаптационные возможности детей с «функциональной» слабостью синусового узла в зависимости от психофизиологического статуса / А.В. Бурлуцкая, В.Г. Трегубов. – Текст (визуальный): непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9 (90). – С. 86 – 88.

21. Возможности применения сулодексида в клинической практике / А.М. Морозов, А.Э. Аванесян, А.А. Болтик, А.Н. Сергеев. – Текст (визуальный): непосредственный // МС. – 2023. – №6. – С. 289-298.

22. Возможности и перспективы удаленного мониторинга пациентов с имплантированными устройствами / Н.Н. Ломидзе, В.А. Васковский, М.В. Яшков [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – №1. – С. 98–106. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-98-106.

23. Гигиенические аспекты обеспечения безопасности на термальных источниках / Г.А. Сулкарнаева, Е.В. Булгакова, Е.И. Колегов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Материалы XII терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». – Тюмень, 2022. – С. 116.

24. Глумсков, А.Б. Острое влияние активной правожелудочковой стимуляции на степень трикуспидальной регургитации и сократимости правого желудочка у пациентов с синдромом слабости синусного узла независимо от явления механической интерференции / А.Б. Глумсков, С.С. Дурманов, В.В. Базылев. – Текст (визуальный): непосредственный // Анналы аритмологии. – 2019. – Т.16, № 4. – С. 217–225. DOI: 10.15275/annaritmol.2019.4.4.

25. Глумсков, А.Б. Постоянный правожелудочковый электрод и его влияние на функцию трикуспидального клапана / А.Б. Глумсков, С.С. Дурманов, В.В. Базылев. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник аритмологии. – 2018. – № 93. – С. 17–23. DOI: 10.25760/VA-2018-93-17-23.

26. Глумсков, А.Б. Предикторы прогрессирования трикуспидальной регургитации у пациентов после имплантации постоянного электрокардиостимулятора в отдаленном периоде / А.Б. Глумсков, С.С. Дурманов, В.В. Базылев. – Текст (визуальный): непосредственный // Анналы аритмологии. –

2021. – Т. 18, № 1. – С. 37–44. DOI: 10.15275/annaritmol.2021.1.4.

27. Глумсков, А.Б. Является ли правожелудочковый электрод кардиостимулятора независимым фактором риска развития трикуспидальной регургитации в раннем послеоперационном периоде? Одноцентровое проспективное исследование / А.Б. Глумсков, С.С. Дурманов, В.В. Базылев. – Текст (визуальный): непосредственный // Анналы аритмологии. – 2017. – Т. 14,№ 1. – С. 21–8.

28. Григоров, С.С. Электрокардиграмма при искусственном водителе ритма сердца / С.С. Григоров, Ф.Б. Вотчал, О.В. Костылева. – М.: Медицина, 1990. – Текст (визуальный): непосредственный.

29. Гридин, А.Н. Клинико-социальное обоснование подмышечного способа косметической имплантации электрокардиостимуляторов : автореф. дис. канд. мед. наук : специальность 14.00.44 – сердечно-сосудистая хирургия / А.Н. Гридин; ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий». – М., 2009. – 24 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

30. Джанашия, П.Х. Синдром слабости синусового узла / П.Х. Джанашия, Н.М. Шевченко, Н.Д. Джанашия. – Текст (визуальный): непосредственный // Сердце. – 2002. – № 2. – С. 97 – 99.

31. Диагностика и лечение синдрома слабости синусового узла / А.А. Ялымов, В.С. Задионченко, Г.Г. Шехян [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 25. – С. 1309.

32. Динамика клинико-функционального статуса пациентов при коррекции брадиаритмий постоянной электрокардиостимуляцией в зависимости от положения желудочкового электрода / Д.С. Лебедев, А.М. Осадчий, В.А. Маринин, М.В. Пышный. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник аритмологии. – 2010. – № 58. – С. 5 – 10.

33. Дисфункция синусного узла после коррекции частичного аномального дренажа правых легочных вен: проспективное рандомизированное исследование /

А.В. Зубрицкий, Ю.Л. Наберухин, А.Н. Архипов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Анналы аритмологии. – 2017. – Т.14,№ 4. – С. 180 – 189.

34. Диденко, М.В. Современные принципы физиологической электрокардиостимуляции / М.В. Диденко, К.Н. Шорохов, Г.Г. Хубулава. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник аритмологии. – 2007. – № 18. – С. 58–65.

35. Иванов, В.В. Поздние осложнения имплантации кава-фильтров / В.В. Иванов, В.В. Андрияшкин. – Текст (визуальный): непосредственный // РМЖ. – 2018. – № 6 (II). – С. 79-84.

36. Земцовский, Э.В. Спортивная кардиология / Э.В. Земцовский. – СПб.: Гиппократ, 1995. – 448 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

37. Изменение эндотелиальной функции и внутрисердечной гемодинамики при имплантации разных типов электрокардиостимуляторов / В.А. Санакоева, Р.З. Пашаев, А.А. Пухаева, А.Г. Автандилов. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, №8. – С. 36–43. http://dx.doi.org/ 10. 15829 / 1560-4071-2019-8-36-43.

38. Имплантация электрода для постоянной стимуляции проводящей системы сердца: залог успеха - в доставляющем интродьюсере / М.В. Горев, Ш.Г. Нардая, С.В. Петелько [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник аритмологии. – 2023. – №1 (111). – С. 19–24.

39. Имплантируемый электрокардиостимулятор : патент №169142 СССР, МПК И03к : опубл. 26.04.1965 / В.С. Бельгов, А.А. Рихтер, В.С. Савельев, Б.Д. Савчук. – Бюл. №6. – Текст (визуальный): непосредственный.

40. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации - 2021 / А.А. Демин, Ж.Д. Кобалава, И.И. Скопин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27,№ 10. – С. 5233. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5233.

41. Казаринова, Ю.Л. Основные алгоритмы электро-кардиостимуляции при

брадиаритмиях / Ю.Л. Казаринова, С.А. Зенин. – Новосибирск: Сибпринт, 2013. – 80 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

42. Калинин, Р.Е. Применение местных гемостатических препаратов для профилактики гематом ложа электрокардиостимулятора / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.О. Поваров, А.В. Плоткин. – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2021. – №3. – С.396–407.

43. Клинические рекомендации «Желудочковые аритмии» / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Е.З. Голухова [и др.]. – М.: Минздрав РФ, ФГБУ ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Центр хирургической интервенционной аритмологии, 2017. – 56 с – Текст (визуальный): непосредственный.

44. Клинические рекомендации ВНОА по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств (Новая редакция - 2011) / Л.А. Бокерия, Р.Г. Оганов, А.Ш. Ревишвили [и др.]; Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. – М., 2011. – Текст (визуальный): непосредственный.

45. Комлев, А.Е. Влияние селективной стимуляции правого желудочка на электрическую и механическую диссинхронию миокарда / А.Е. Комлев, В.Н. Шитов. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – №4 (52). – С.97–104.

46. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): руководство для врачей / М.С. Кушаковский. − 2-е изд., дополненное, расширенное и частично переработанное. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. – 640 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

47. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца: руководство для врачей / М.С.

Кушаковский. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб., 2004. – С. 6–7. – Текст (визуальный): непосредственный.

48. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Щукина, О.А. Приколота, В.А. Багрий [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2023. – №2 (70). – С.97–108.

49. Лифанова, И.Е. Брадиаритмии у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда (Длительное наблюдение): дис. канд. мед. наук / И.Е. Лифанова. – Москва, 2005. – 91 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

50. Локальные гемостатические средства в хирургической практике / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, С.Б. Базаев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 337–346. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-2-337-346.

51. Мандела, В.Дж. Аритмии сердца: Механизмы, диагностика, лечение: в 3-х т. / В.Дж. Мандела. – М.: Медицина, 1996. – Т. 2. – 464 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

52. Нарушение ритма и проводимости сердца / З.И. Янушкевичус, Ю.Ю. Бредикис, А.И. Лукошавичуте, П.В. Забела. – Москва, 1984. – С. 147–174. – Текст (визуальный): непосредственный.

53. Нарушения ритма сердца и проводимости в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей раннего возраста / Л.А. Бокерия, М.А. Зеленихин, Е.З. Голухова, С.М. Батов. – Текст (визуальный): непосредственный // Анналы аритмологии. – 2012. – Т. 9,№ 1. – С. 24–32.

54. Нарушение ритма сердца у детей с аномалией Эбштейна / Е.В. Бордюгова, А.В. Дубовая, В.Г. Конов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // РКЖ. – 2023. – №S6. – С.31.

55. Наш опыт применения кардиальной ресинхронизации и ее влияние на течение хронической сердечной недостаточности и профилактику внезапной смерти. Д.А. Алимов, Б.З. Жалолов, Ш.Н. Салахитдинов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник экстренной медицины. – 2019. – №2. – С. 39–41.

56. Нефедов, В.И. Диагностика и результаты хирургического лечения мультифокального атеросклеротического поражения у пациентов с хроническими брадиаритмиями: дис. канд. мед. наук / В.И. Нефедов. – Тверь, 2015. – 145 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

57. Описание техники процедуры и редкого интраоперационного осложнения при постоянной стимуляции пучка Гиса / М.В. Горев, Ш.Г. Нардая С.В. Петелько [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник аритмологии. – 2020. – Т. 27,№ 4. – С. 46-51.

58. Осмоловский, А.Н. Временное искусственное управление ритмом сердца в остром периоде инфаркта миокарда, осложненного брадиаритмиями: дис. д-ра мед. наук / А.Н. Осмоловский. – СПб., 2018. – 248 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

59. Полякова, Е.Б. Особенности течения брадиаритмий наследственного генеза / Е.Б. Полякова. – Текст (визуальный): непосредственный // РКЖ. – 2023. – №S6. – С. 31.

60. Провоторов, В.М. Синдром слабости синусового узла: профилактика декомпенсации / В.М. Провоторов, З.С. Шатилова, М.Л. Глуховский. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 6 (50). – С. 74.

61. Путь от диабетической кардиомиопатии к сердечной недостаточности: роль различных видов гибели кардиомиоцитов и возможности коррекции. Ю.В. Лискова, А.Д. Старченко, О.А. Кисляк [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Лечебное дело. – 2023. – №1. – С.155–162.

62. Разработка рекомендаций по обеспечению безопасности жизнедеятельности больных с имплантированным электрокардиостимулятором / Е.В. Булгакова, Е.И. Завертаная, Ю.С. Назаренко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – №2. – С. 77–81.

63. Распространенность нарушений ритма и проводимости сердца у студентов-спортсменов / Н.Х. Давлетова, Г.Г. Янышева, А.С. Назаренко, А.Б. Васенин. – Текст (визуальный): непосредственный // РКЖ. – 2023. – №S6. – С. 43–44.

64. Ревишвили, А.Ш. Временная электрокардиостимуляция: руководство / А.Ш. Ревишвили; под ред. А.Ш. Ревишвили. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Текст (визуальный): непосредственный.

65. Ревишвили, А.Ш. Постоянная электрокардиостимуляция и дефибрилляция в клинической практике / А.Ш. Ревишвили; под ред. А.Ш. Ревишвили. – М.: Медпрактика-М, 2007. – Текст (визуальный): непосредственный.

66. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 / T.A. Mcdonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.]. – Текст (визуальный): непосредственный // РКЖ. – 2023. – №1. – С.117–223.

67. Рекомендации имплантации электрокардиостимуляторов при брадикардиях / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревишвили, А.Д. Левант [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1993. – № 5. – С. 60 –79.

68. Ресинхронизирующая терапия у взрослого пациента с длительным стажем правожелудочковой стимуляции вследствие врожденной полной атриовентрикулярной блокады / В.В. Степанова, О.Ф. Стовпюк, Е.А. Карев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Анналы аритмологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 154–161.

69. Рудик, Н.В. Эмболия легочной артерии инородными телами. Случай из практики / Н.В. Рудик, И.В. Рудик. – Текст (визуальный): непосредственный // Запорожский медицинский журнал. – 2018. – №. 6 (111). – С. 873–876.

70. Синдром слабости синусового узла в практике кардиолога (клинические случаи) / Р. Г. Сайфутдинов, Э. В. Пак, А. Ф. Гарипова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3,№ 2. – С. 55–63.

71. Современные подходы к лечению больных с синдромом тахи-брадикардии. Электрокардиостимуляция или гибридный подход к лечению? / М.Р. Дишеков, Ж.Х. Темботова, Н.В. Сичинава [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Анналы аритмологии. – 2009. – Т. 6,№ 4. – С. 59 – 60.

72. Специфическое осложнение после установки системы электрокардиостимуляции - миграция проксимального конца отсеченного на протяжении электрода в легочную артерию / М.С. Ермолаева, С.А. Зенин, А.В. Федосеенко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник аритмологии. – 2021. – №2 (104). – С. 50 –53.

73. Сравнение сердечной функции при кардиостимуляции из области левой ножки пучка Гиса и из перегородки выходного тракта правого желудочка в краткосрочном периоде: зарегистрированное контролируемое клиническое исследование / К. Лю, Дж. Ян, З. Болюн [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – №1 (28). – С. 45 –53.

74. Стимуляция пучка Гиса - новый взгляд на метод / Н. А. Приходько, Т. А. Любимцева, С.В. Гуреев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // РКЖ. – 2020. – №S3. – С. 85–90.

75. Симоненко, В.Б. Электрическая стимуляция сердца: история, современное состояние и перспектива развития / В.Б. Симоненко, В.И. Стеклов. –

Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая медицина. – 2012. – № 12. – С. 4–9.

76. Синдром слабости синусового узла / В.А. Шульман, Д.Ф. Егоров, Г.В. Матюшин, А.Б. Выговский. – СПб., 1995. – С. 63–107; 133–141. – Текст (визуальный): непосредственный.

77. Снежицкий, В.А. Дисфункция синусового узла: электрофизиологическая характеристика, классификация и диагностика: монография / В.А. Снежицкий. – Гродно: ГрГМУ, 2006. – С. 9–10. – Текст (визуальный): непосредственный.

78. Снежицкий, В. А. Синдром слабости синусового узла / В.А. Снежицкий. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал ГрГМУ. – 2004. – Т. 3,№ 7. – С. 9–13.

79. Терещенко, С.Г. Внутриорганное применение гемостатического средства «Гемоблок» для профилактики и остановки кровотечений при эндоскопическом удалении полипов желудка / С.Г. Терещенко, А.В. Плоткин, Л.В. Мечева. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 30–34. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-30-34.

80. Токсикология в педиатрии: руководство для врачей / Е.А. Лужников, Г.Н. Суходолова, Л.А. Коваленко [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 336 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

81. Трикуспидальная регургитация ассоциированная с эндокардиальными правожелудочковыми электродами / Н.В. Макарова, С.С. Дурманов, В.В. Базылев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник аритмологии. – 2016. – № 85. – С. 40–7.

82. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26,№ 7. – С.

4594. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594.

83. Чазов, Е.И. Руководство по нарушениям ритма сердца / Е.И. Чазов, С.П. Голицын. – М., 2010. – 416 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

84. Чураков, С.О. Хирургическая реваскуляризация миокарда у пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии и острым коронарным синдромом: дис. … канд. мед. наук / С.О. Чураков. – Ярославль, 2015. – 130 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

85. Четверикова, Л.М. Метаболическая коррекция физического перенапряжения спортсменов высокого класса / Л.М. Четверикова, И.С. Сабиров, А.Т. Аринова. – Текст (визуальный): непосредственный // Столыпинский вестник. – 2023. – №2. – С.842–861.

86. Ших, Е.В. Клиническая фармакология для педиатров : учебник / Е.В. Ших; под ред. Е.В. Ших, В.Н. Дроздова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1008 с. – Текст (визуальный): непосредственный. Doi: 10.33029/9704-6196-9-CPP-2021-1-1008.

87. Шульман, В.А. Сердечная аритмия. Генеалогия и генетика / В.А. Шульман, С.Ю. Никулина, Г.В. Матюшин. – Красноярск: Сириус, 2005. – Текст (визуальный): непосредственный.

88. Электрокардиостимуляция при острых отравлениях противоаритмическими препаратами у детей (клинический случай) / К.В. Пшениснов, М.А. Удальцов, Ю.С. Александрович [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – №1. – С.57–62.

89. Эмболия легочной артерии инородным телом (полиметилметакрилат) / Г.Г. Хубулова, М.А. Аскеров, А.В. Кривенцов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 1. – С. 66–68.

90. A beginner’s guide to permanent left bundle branch pacing / W. Huang, X.

Chen, L. Su [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 16. – P. 1791–6.

91. A novel pacing strategy with low and stable output: pacing the left bundle branch immediately beyond the conduction block / W. Huang, L. Su, S. Wu [et al.]. – Text: visual // Can J Cardiol. – 2017. – Vol. 33. – P. 1736.e1–3.

92. Abnormal electrocardiographic findings in athletes: recognising changes suggestive of cardiomyopathy / J.A. Drezner, E. Ashley, A.L. Baggish [et al.]. – Text: visual // British Journal of Sports Medicine. – 2013. – Vol. 47, № 3. – P. 137–152.

93. Adverse Consequences of Right Ventricular Apical Pacing and Novel Strategies to Optimize Left Ventricular Systolic and Diastolic Function / M.R. Khurwolah, J. Yao, X.Q. Kong. – Text: visual // Curr Cardiol Rev. – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 145–155. https://doi.org/10.2174/1573403X15666181129161839.

94. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fi brillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction / M.O. Sweeney, A.S. Hellkamp, K.A. Ellenbogen [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2932 – 2937.

95. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE / A. Herna′ndez-Madrid, T. Paul, D. Abrams [et al.]. – Text: visual // Europace. – 2018. – Vol. 20, № 11. – P. 1719–53. DOI: 10.1093/europace/eux380.

96. Belardinelli, R. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect / R. Belardinelli, M. Solenghi, L. Volpe. – Text: visual // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 9. – P.1102-8.

97. Benefi cial effects of upgrading to His bundle pacing in chronically paced patients with left ventricular ejection fraction / P. Shan, L. Su, X. Zhou [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 405-412. doi:

10.1016/j.hrthm.2017.10.031.

98. Bongiorni, M.G. Management of malfunctioning and recalled pacemaker and defibrillator leads: results of the European Heart Rhythm Association survey / M.G. Bongiorni. – Text: visual // Europace. – 2014. – Vol. 16. – P. 1674-1678.

99. Cardiac implantable electronic device surgery with interruption of warfarin forgoing postoperative bridging therapy in patients with moderate or high thromboembolic risks / A.K. Ng, P.Y. Ng, E.W. Tam [et al.]. – Text: visual // Thrombosis Journal. – 2021. Vol. 19, № 1. – P. 28. doi: 10.1186/s12959-021-00279-6.

100. Chardack, W.D. Correction of complete heart block by a self-contained and subcutaneously implanted pacemaker: clinical experience with 15 patient / W.D. Chardack, A.A. Gage, W. Creatbatch. – Text: visual // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1961. – Vol. 42. – P. 814.

101. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy / S.W. Cho, H.B. Gwag, J.K. Hwang [et al.]. – Text: visual // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 643–51. doi:10.1002/ ejhf.1427.

102. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing / M. Abdelrahman, F.A. Subzposh, D. Beer [et al.]. – Text: visual // Europace. J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 71, № 20. – P. 2319–30. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.048.

103. Comparison of electrical characteristics and pacing parameters of pacing different parts of the His-Purkinje system in bradycardia patients / X. Liu, M. Gu, W. Hua [et al.]. – Text: visual // J Interv Card Electrophysiol. – 2022. – Vol. 63, № 1. – P. 175–183. https:// doi.org/10.1007/s10840-021-00962-8.

104. Comparison of electrocardiogram characteristics and pacing parameters between left bundle branch pacing and right ventricular pacing in patients receiving pacemaker therapy / K. Chen, Y. Li, Y. Dai [et al.]. – Text: visual // Europace. – 2019. – Vol. 21, № 4. – P. 673–80.

105. Comparison of the effects of selective and non-selective His bundle pacing on

cardiac electrical and mechanical synchrony / J. Zhang, J. Guo, X. Hou [et al.]. – Text: visual // Europace. – 2018. – Vol. 20, № 6. – P. 1010–7. doi:10.1093/europace/eux120.

106. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thromboembolic events (BRUISE CONTROL-2) / D.H. Birnie, J.S. Healey, G.A. Wells [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2018. Vol. 39, № 44. – P. 3973–3979. doi: 10.1093/eurheartj/ehy413.

107. Current strategies to minimize postoperative hematoma formation in patients undergoing cardiac implantable electronic device implantation: A review / N.K. Mehta, K. Doerr, A. Skipper [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 641–650. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.11.017.

108. Czermak, T. Cardiac implantable electronic devices: electromagnetic interference from electrocauterization, lithotripsy and physiotherapy / T. Czermak, S. Fichtner. – Text: visual // Herzschrittmacherther Elektrophysiol. – 2019. – Vol. 30, № 2. – P. 76–168. DOI: 10.1007/s00399-019-0620-4.

109. Deaths and cardiovascular injuries due to device-assisted implantable cardioverter–defibrillator and pacemaker lead extraction / R.G. Hauser, W.T. Katsiyiannis, C.C. Gornick [et al.]. – Text: visual // Europace. – 2010. – Vol. 12, № 3. – P. 395–401.

110. Dedkova, E.N. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure / E.N. Dedkova, L.K. Seidlmayer, L.A. Blatter. – Text: visual // J Mol Cell Cardiol. – 2013. – P. pii: S0022-2828(13)00054-0. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.01.016.

111. Dengfeng, G. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure / G. Dengfeng, N. Ning, N. Xiaolin. – Text: visual // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P. 278–286.

112. Effect of Direct Oral Anticoagulants, Warfarin, and Antiplatelet Agents on Risk of Device Pocket Hematoma: Combined Analysis of BRUISE CONTROL 1 and 2 / V. Essebag, J.S. Healey, J. Joza [et al.]. – Text: visual // Circulation. Arrhythmia and

Electrophysiology. – 2019. – Vol. 12, № 10. – P. e007545. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007545.

113. Effect of implantation site of the His bundle pacing leads on pacing parameters: a single-center experience / O. Tang, H. Zhou, C. Yuan [et al.]. – Text: visual // BMC Cardiovasc Disord. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1-9. https://doi.org/10.1186/s12872-020-01842-1.

114. Electrogram-only guided approach to His bundle pacing with minimal fluoroscopy: A single-center experience / F. Zanon, L. Marcantoni, M. Zuin [et al.]. – Text: visual // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2020. – Vol. 31, № 4. – P. 805-812. https://doi.org/10.1111/jce.14366.

115. Electrical characteristics of pacing different portions of the His bundle in bradycardia patients / Y. Hu, M. Gu, W. Hua [et al.]. – Text: visual // Europace. – 2020. – P. 27–35. https://doi.org/10.1093/europace/euaa309.

116. Ellenbogen, K.A. His bundle pacing: the holy grail of pacing? / K.A. Ellenbogen, S.K. Padala. – Text: visual // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 71, № 20. – P. 2331–4.

117. Elmquist, R. Implantable pacemaker for the heart / R. Elmquist. – Text: visual // Medical Electronics: Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics / eds.: C.N. Smyth, R. Elmquist, A. Senning. – Paris, 1959.

118. European resuscitation council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances / C. Lott, A. Truhlář, A. Alfonzo [et al.]. – Text: visual // Resuscitation. – 2021. – Vol. 161. – P. 152–219. Doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.011.

119. Evaluation of left atrial functions by 2- dimensional speckle-tracking echocardiography during healthy pregnancy / O. Tasar, G. Kocabay, A. Karagoz [et al.]. – Text: visual // J Ultrasound Med. – 2019. – Vol. 38. – P. 2981–8.

120. Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive suppression / W. Mandel, H. Hayakawa, R. Danzig [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 1971. – Vol. 44. –

P. 59–65.

121. Fender, E.A. Isolated tricuspid regurgitation: Outcomes and therapeutic interventions / E.A. Fender, C.J. Zack, R.A. Nishimura. – Text: visual // Nishimura Heart. – 2018. – Vol. 104. – P. 798–806.

122. Fragasso, G. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: Results from an international multicentre retrospective cohort study / G. Fragasso, G. Rosano, S.H. Baek. – Text: visual // Int J Cardiol. – 2012. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.123.

123. Full recovery after prolonged resuscitation from cardiac arrest due to propafenone intoxication: A case report / B. Ling, P. Geng, D. Tan [et al.]. – Text: visual // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 15. – P.e0285. Doi: 10.1097/MD.0000000000010285.

124. Glezer, M.G. Anti-Anginal Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine Modified Release 80 Mg Once Daily in Stable Angina Patients in Real-World Practice / M.G. Glezer, V.A. Vygodin; On behalf of ODA investigators. – Text: visual // Adv Ther. – 2018. – Vol. 35, № 9. – P. 1368-1377. https://doi.org/10.1007/s12325-018-0756-3//.

125. High-grade atrioventricular block in acute coronary syndromes / Sh.M. Singh, G. FitzGerald, A.T. Yan [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36, № 16. – P. 976–983.

126. His-bundle pacing as a standard approach in patients with permanent atrial fibrillation and bradycardia / M. Jastrzębski, P. Moskal, A. Bednarek [et al.]. – Text: visual // PACE - Pacing Clin Electrophysiol. – 2018. – Vol. 41, № 11. – P. 1508–12. DOI: 10.1111/ pace.13490.

127. His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety, and feasibility: Insights from a large international observational study / D. Keene, A.D. Arnold, M. Jastrzębski [et al.]. – Text: visual // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2019. – Vol. 30, № 10. – P. 1984–93. doi:10.1111/jce.14064.

128. His Bundle Pacing / P. Vijayaraman, M.K. Chung, G. Dandamudi [et al.]. – Text: visual // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 72, № 8. – P. 927–47. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.017.

129. His-Optimized Cardiac Resynchronization Therapy to Maximize Electrical Resynchronization: A Feasibility Study / P. Vijayaraman, B. Herweg, K.A. Ellenbogen [et al.]. – Text: visual // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. e006934. doi:10.1161/CIRCEP.118.006934.

130. His Resynchronization Versus Biventricular Pacing in Patients With Heart Failure and Left Bundle Branch Block / A.D. Arnold, M.J. Shun-Shin, D. Keene [et al.]. – Text: visual // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 72, № 24. – P. 3112–22. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.073.

131. Huang, W. Pacing Treatment of Atrial Fibrillation Patients with Heart Failure: His Bundle Pacing Combined with Atrioventricular Node Ablation / W. Huang, L. Su, S. Wu. – Text: visual // Card Electrophysiol Clin. – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 519–35. DOI: 10.1016/j. ccep.2018.05.016.

132. Hugo, E. Current use of pacemakers, implantable cardioverter defibrillators, and resynchronization devices: data from the registry of the European Heart Rhythm Association / E. Hugo, V. Panos. – Text: visual // European Heart Journal Supplements. – 2007. – Vol. 9 (Suppl.1). – P. 144–149.

133. Imaging-Based Localization of His Bundle Pacing Electrodes: Results From the Prospective IMAGE-HBP Study / P. Vijayaraman, G. Dandamudi, F.A. Subzposh [et al.]. – Text: visual // I JACC Clin Electrophysiol. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 73–84. https://doi. org/10.1016/j.jacep.2020.07.026.

134. Incidence and predictors of right ventricular pacinginduced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function / E.L. Kiehl, T. Makki, R. Kumar [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2016. – Vol. 13, № 12. – P. 2272–8. doi:10.1016/j. hrthm.2016.09.027.

135. Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (SingleCenter 7 Years' Experience) / V.S. Moiseev, Z.D. Kobalava, A.S. Pisaryuk [et al.]. – Text: visual // Kardiologiia. – 2018. – Vol. 58, № 12. – P. 66–75. (In Russ). doi: 10.18087/cardio. 2018.12.10192.

136. Jeong, S.K. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry / S.K. Jeong, H.K. Chang, J.C. Kook. – Text: visual // Clin Res Cardiol. – 2013. – Vol. 102, № 12. – P. 915–22. DOI 10.1007/s00392-013-0611-0.

137. Jinsong, C. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study / C. Jinsong, Z. Shanshan, J. Jing. – Text: visual // Int J Cardiol. – 2014. – Vol. 174, № 3. – P. 634–9.DOI: 10.3892/mmr.2016.5773.

138. Kyoung-Ha, Park. Effects of Trimetazidine on Endothelial Dysfunction After Sheath Injury of Radial Artery 2010 Elsevier Inc / P. Kyoung-Ha, J. P. Woo, K. Min-Kyu. – Text: visual // Am J Cardiol. – 2010. – Vol. 105. – P. 1723–7.

139. Left bundle branch area pacing using stylet-driven pacing leads with a new delivery sheath: A comparison with lumen-less leads / J. De Pooter, S. Calle, F. Timmermans, F.V. Heuverswyn [et al.]. – Text: visual // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2021. – Vol. 32, № 2. – P. 439-448. https://doi.org/10.1111/jce.14851.

140. Left bundle branch pacing for symptomatic bradycardia: implant success rate, safety, and pacing characteristics / Y. Li, K. Chen, Y. Dai [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 5. – P. 1547–54.

141. Left bundle branch pacing for symptomatic bradycardia: implant success rate, safety, and pacing characteristics / Y. Li, K. Chen, Y. Dai [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 22. – P. 1547–71.

142. Lei, Z. Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure A Meta-Analysis / Z. Lei, L. Yizhou, J. Hong. – Text: visual // J Am Col Cardiol. –

2012. – Vol. 59, № 10.

143. Long term follow-up of patients with ventricular high rate events detected on remote monitoring of pacemakers / A. Misath, V. Vaidya, V. Yogeswaran [et al.]. – Text: visual // Indian Pacing Electrophysiol. J. – 2019. – Vol. 19, № 3. – P. 92–7. DOI: 10.1016/j.ipej.2018.12.002. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30576744; PMCID: PMC6531667.

144. Major determinant of the occurrence of pacing-induced cardiomyopathy in complete atrioventricular block: a multicentre, retrospective analysis over a 15-year period in South Korea / J.H. Kim, K.W. Kang, J.Y. Chin [et al.]. – Text: visual // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8. – P. e019048.

145. Management of patients withdrug–induced atrioventricular block / D. Osmonov, I. Erdinler, K.S. Ozcan [et al.]. – Text: visual // Pacing and Clinical Electrophysiology. – 2012. – Vol. 35, № 7. – P. 804-810.

146. Matusik, P.T. Adverse Clinical Outcomes Related to Right Ventricular Pacing / P.T. Matusik. – Text: visual // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40, № 20. – P. 1586-8. doi:10.1093/eurheartj/ehz279.

147. Mavroudis, C. Pediatric cardiac surgery / C. Mavroudis, C. Backer. – 4th ed. – John Wiley and Sons (US), 2013. – 973 p. – Text: visual.

148. Mond, H.G. The 11th World Survey of Cardiac Pacing and Implantable Cardioverter-Defibrillators: Calendar Year 2009-A World Society of Arrhythmia's Project / H.G. Mond, A. Proclemer. – Text: visual // Pacing Clin Electrophysiol. – 2011. – Vol. 34, № 8. – P. 1013–1027.

149. Novikov, A.V. Infectious complications and tricuspid insufficiency after implantation of devices for permanent pacing / A.V. Novikov, S.Yu. Serguladze. – Text: visual // Annaly Aritmologii. – 2019. – Vol. 16, № 4. – P. 226–34. doi: 10.15275/annaritmol.2019.4.5.

150. On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: A secondary analysis of the His-SYNC

Pilot Trial / G.A. Upadhyay, P. Vijayaraman, H.M. Nayak [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 16, № 12. – P. 1797–807. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.009.

151. Occurrence of Permanent His Bundle Injury During Physiological Pacing / P. Shivamurthy, E.M. Cronin, E.M. Crespo [et al.]. – Text: visual // JACC Clin Electrophysiol. – 2020. – Vol. 6, № 8. – P. 1021–3. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.04.010.

152. PACES/HRS expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD) / P. Khairy, G.F. Van Hare, S. Balaji [et al.]. – Text: visual // Can. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 30. – P. e1–e63. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.09.002.

153. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis / F. Zanon, K.A. Ellenbogen, G. Dandamudi [et al.]. – Text: visual // Europace. – 2018. – Vol. 20, № 11. – P. 1819–1826.

154. Permanent his-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: a multicenter experience / P.S. Sharma, G. Dandamudi, B. Herweg [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2018. – Vol. 15. – P. 413–20.

155. Permanent His Bundle Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Right Bundle Branch Block / P.S. Sharma, A. Naperkowski, T.D. Bauch [et al.]. – Text: visual // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2018. – Vol. 11, № 9. – P. e006613. doi:10.1161/CIRCEP.118.006613.

156. Permanent His-bundle pacing from the right atrium in patients with prosthetic tricuspid valve / S.C. Fuentes Rojas, P.A. Schurmann, M. Rodríguez-Mañero [et al.]. – Text: visual // HeartRhythm Case Reports. – 2019. – Vol. 5, № 5. – P. 244–6.

doi:10.1016/j.hrcr.2019.01.009

157. Permanent His-bundle pacing: Longterm lead performance and clinical outcomes / P. Vijayaraman, A. Naperkowski, F.A. Subzposh [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2018. – Vol. 15, № 5. – P. 696–702. doi:10.1016/j.hrthm.2017.12.022.

158. Permanent His-bundle pacing using stylet-directed, active-fixation leads placed via coronary sinus sheaths compared to conventional lumen-less system / M.V. Orlov, D. Casavant, I. Koulouridis [et al.]. – Text: visual // Hear Rhythm. – 2019. – Vol. 16, № 12. – P. 1825–1831.

159. Permanent left bundle branch area pacing for atrioventricular block: feasibility, safety, and acute effect / X. Li, H. Li, W. Ma [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 16, № 12. – P. 1766–73.

160. Pharmacological and nonpharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement / J. Brugada, N. Blom, G. Sarquella-Brugada [et al.]. – Text: visual // Europace. – 2013. – Vol. 15, № 9. – P. 1337-1382.

161. Podrid, J. Cardiac arrhythmia. Mechanisms. Diagnosis and management / J. Podrid. – Philadiphia, 2001. – 973 p. – Text: visual.

162. Position Statement on Challenges in Assessing Cause-Specific Mortality / O.L. Barbarash, S.A. Bojcov, D.Sh. Vajsman [et al.]. – Text: visual // Complex Issues of Cardiovascular Diseases. – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 6–9. https://doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9.

163. Prenatal diagnosis and management of congenital complete heart block / J.D. Pruetz, J.C. Miller, G.E. Loeb [et al.]. – Text: visual // Birth. Defects Res. – 2019. – Vol. 111, № 8. – P. 380–8. DOI: 10.1002/bdr2.1459.

164. Preventive infection control in cardiac device implantation. Prävention von Infektionen bei der Implantation kardialer Devices / M.M.M. Khalifa, M.L. Kolta, M. Tawfik [et al.]. – Text: visual // Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie. – 2021.

Vol. 32, № 1. – P. 54–61. doi: 10.1007/s00399-020-00727-2.

165. Procedural factors associated with early postoperative arrhythmias after repair of congenital heart defects / J.P. Pfammatter, B. Wagner, P. Berdat [et al.]. – Text: visual // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 123. – P. 258–62.

166. Propafenone poisoning of a female adolescent after a suicide attempt / S. Keramari, A. Poutoglidis, F. Poutoglidou [et al.]. – Text: visual // Cureus. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. e16576. Doi: 10.7759/cureus.16576.

167. Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block / A. Brucato, A. Jonzon, D. Friedman [et al.]. – Text: visual // Lupus. – 2003. – Vol. 12, № 6. – P. 427–35. DOI: 10.1191/0961203303lu408oa.

168. Quality of life 10 years after cardiac surgery in adults: a long-term follow-up study / A. Perrotti, F. Ecarnot, F. Monaco [et al.]. – Text: visual // Health and quality of life outcomes. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 88.

169. Repositioning and extraction of stylet-driven pacing leads with extendable helix used for left bundle branch area pacing / J.B. le Polain de Waroux, J.Y. Wielandts, K. Gillis [et al.]. – Text: visual // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2021. – Vol. 32, № 5. – P. 1464–1466. https://doi.org/10.1111/jce.15030.

170. Rohr, S. Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential / S. Rohr. – Text: visual // Cardiovascular research. – 2004. – Vol. 62, № 2. – P. 309–322.

171. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment / A.D. Erlikh, A.N. Atakanova, A.G. Neeshpapa [et al.]. – Text: visual // Russian Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 25, № 10. – P. 3849. https://doi: 10.15829/1560- 4071-2020-3849.

172. Severe tricuspid regurgitation due to interactions with right ventricular permanent pacemaker or defibrillator leads / C.R. Trankle, Z.M. Gertz, J.N. Koneru [et al.]. – Text: visual // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2018. – Vol. 41, № 7. – P. 845–53.

DOI: 10.1111/pace.13369.

173. Single-coil and dual-coil defibrillator leads and association with clinical outcomes in a complete Danish nationwide ICD cohort / J.M. Larsen, S.P. Hjortshoj, J.C. Nielsen [et al.]. – Text: visual // A. Heart Rhythm. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P.706–712.

174. Single-site ventricular and biventricular pacing: investigation of latest depolarization strategy / M.W. Kimmel, N.D. Skadsberg, C.L. Byrd [et al.]. – Text: visual // Europace. – 2007. – Vol. 9, № 12. – P. 1163–1170.

175. Song, J. The relationship between pocket hematoma and risk of wound infection among patients with a cardiovascular implantable electronic device: An integrative review / J. Song, A. Tark, E.L. Larson. – Text: visual // Heart & Lung. – 2020. Vol. 49, № 1. – P. 92–98. doi: 10.1016/j.hrtlng.2019.09.009.

176. Song, Peng. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials / Song Peng, Min Zhao, Jing Wan. – Text: visual // Int J Cardiol. – 2014. – Vol. 177. – P. 780–5.

177. Szwed, H. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II) / H. Szwed, Z. Sadowski, W. Elikowski. – Text: visual // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 22. – P. 2267–74.

178. Temporal trends in permanent pacemaker implantation: a population-based study / D.Z. Uslan, I.M. Tleyjeh, L.M. Baddour [et al.]. – Text: visual // Am.Heart J. – 2008. – Vol. 155. – P. 896–903.

179. The 2008 ACC/AHA/HRS guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / A. Epstein, J. DiMarco, K. Ellenbogen [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 2820–2840.

180. The 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy / M. Brignole, A. Auricchio, G. Baron-Esquivias, [et al.]. – Text: visual //

European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2281–329.

181. The 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) / S.G. Priori, C. Blomstrom-Lundqvist, A. Mazzanti [et al.]. – Text: visual // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36. – P. 793–867.

182. The 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society Developed in Collaboration With the Heart Failure Society of America / S.M. Al-Khatib, W.G. Stevenson, M.J. Ackerman [et al.]. – Text: visual // J. Am. Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 72. – P.91–220.

183. The 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction / F.M. Kusumoto, M.H. Schoenfeld, B.L. Wilkoff [et al.]. – Text: visual // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14, № 12. – P. e503–51. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.001.

184. The 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / F.M. Kusumoto, M.H. Schoenfeld, C. Barrett, [et al.]. – Text: visual // J Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol. 74, № 7. – P. e51–e156. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.044.

185. The 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / F.M. Kusumoto, M.H. Schoenfeld, C. Barrett

[et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2019. – Vol. 140, № 8. – P. e382–e482. doi:10.1161/CIR.0000000000000628.

186. The 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonaryembolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) / S.V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.]. – Text: visual // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – P. 543-603. https://doi.org/10.1093/ eurheartj/ehz405.

187. The 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Brugada, D.G. Katritsis, E. Arbelo [et al.]. – Text: visual // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, № 5. – P. 655–720. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz467.

188. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II / J.S. Steinberg, A. Fischer, P. Wang [et al.]; MADIT II Investigators. – Text: visual // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2005. – Vol. 16, № 4. – P. 359–65.

189. The EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS) / H. Burri, C. Starck, A. Auricchio [et al.]. – Text: visual // Europace. – 2021. – Vol. 23, № 7. – P. 983–1008. doi: 10.1093/europace/euaa367.

190. The ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP) / G.A. Dan, A. Martinez-Rubio, S. Agewall [et al.]. – Text: visual

// Europace. – 2018. – Vol. 20, № 5. – P. 731–2. DOI: 10.1093/europace/eux373. Erratum in: 2018; 20, № 5): 738. PMID: 29438514.

191. The EHRA White Book. In: Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology / G. Hindricks, J. Camm, B. Merkely [et al.]. – Text: visual // The EHRA White Book. – 2015. – Vol. 17.

192. The Mode Selection Trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. G. A. Lamas, K. Lee, M. Sweeney [et al.]. – Text: visual // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 140. – P. 541–551. doi: 10.1067/mhj.2000.109652.

193. The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block / D. Mymin, F.A. Mathewson, R.B. Tate [et al.]. – Text: visual // New England Journal of Medicine. – 1986. – Vol.315, № 19. – P. 1183-1187.

194. The NASPE/BPEG generic pacemaker code for antibradyarrhythmia and adaptive-rate pacing and antitachyarrhythmia devices / A.D. Bernstein, R. Camm, A.J. Fletcher [et al.]. – Text: visual // PACE. – 1987. – Vol. 10. – P. 794.

195. The Revised NASPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia, Adaptive-Rate, and Multisite Pacing / A.D. Bernstein, M.E. Irwin, R.D. Fletcher [et al.]. – Text: visual // PACE. – 2002. – Vol. 25, № 2. – P. 260–264.

196. Tritto, I. The Anti-Anginal Drug Trimetazidine Reduces Neutrophil-Mediated Cardiac Reperfusion Injury / I. Tritto, Pe Wang, P. Kuppusamy. – Text: visual // Cardiovasc Pharmacol. – 2015. – Vol. 46, № 1. – P. 89–98.

197. Vijayaraman, P. Approach to permanent His bundle pacing in challenging implants / P. Vijayaraman, K.A. Ellenbogen. – Text: visual // Hear Rhythm. – 2018. – Vol. 15, № 9. – P. 1428–1431.

198. Vijayaraman, P. Electrophysiological observations of acute His bundle injury

during permanent His bundle pacing / P. Vijayaraman, G. Dandamudi, K.A. Ellenbogen – Text: visual // J Electrocardiol. – 2016. – Vol. 49, № 5. – P. 664–9. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2016.07.006.

199. Walsh, E.P. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease / E.P. Walsh, F. Cecchin. – Text: visual // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 4. – P. 534–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592410.

200. Yakushin, S.S. Clinical Manifestations and Diagnosis of Pulmonary Embolism in Routine Clinical Practice: Data from the Ryazan Regional Vascular Center / S.S. Yakushin, N.N. Nikulina, Yu.V. Terekhovskaya. – Text: visual // I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. – 2021. – Vol. 30, № 1. – P. 51–62. https://doi: 10.17816/ PAVLOVJ85405.