

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

МАЛЬЦЕВА МАРІЯ СЕРГІЇВНА

УДК 616.12-008.3-085.825-085.3-073.7-037

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТРИВАЛОСТІ ІНТЕРВАЛУ QT_c У
МЕДИКАМЕТОЗНОМУ МЕНЕДЖМЕНТІ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ
ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРІВ І КАРДІОРЕСИНХРОНІЗУЮЧИХ ПРИСТРОЇВ

14.01.11 - кардіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків - 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському національному університеті ім. В.Н. Каразіна МОН України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **ЯБЛУЧАНСЬКИЙ Микола Іванович**, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, медичний факультет, завідувач кафедри внутрішньої медицини

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, ст. наук. співробітник
КОПИЦЯ Микола Павлович,
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», завідувач відділу гострого інфаркту міокарда;

- доктор медичних наук, професор
ОПАРІН Олексій Анатолійович,
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології.

Захист відбудеться “___” _____ 2015 року в ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради _____ при Харківському національному медичному університеті (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4)

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Харківського національного медичного університету за адресою 61022, м. Харків, пр. Леніна, 4

Автореферат розісланий “___” _____ 2015 року

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Т.В. Фролова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Число імплантацій електрокардіостимуляторів (ЕКС) і кардіоресінхронізуючих пристроїв (CRT) в світі на сьогодні складає більше мільйона процедур в рік. В Україні за останні 10 років воно також збільшилася, досягнувши на 2014 рік за даними EHRA White Book 2015 120 імплантацій на мільйон населення на рік.

Постійна електрокардіостимуляція є одним з провідних методів лікування брадіаритмій і хронічної серцевої недостатності (ХСН) (Воронков Л.Г., 2015; Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін., 2012). За одними даними вона достовірно покращує якість життя пацієнтів (Lelakowski J. et al, 2010, Kay G.N. et al, 2015) і зменшує показники смертності, за іншими - одно- і двокамерна ЕКС не впливає і навіть погіршує віддалені показники захворюваності, якості життя та частоту госпіталізацій (Manolis A.G., 2014). Дана група пацієнтів, крім станів, що потребували ЕКС і CRT, часто мають супутню серцево-судинну патологію, а також патологію, викликану ЕКС, наприклад ЕКС-індуковані аритмії і синдром ЕКС (Pathik B., De Pasquale C.G., McGavigan A.D., 2015). Все це свідчить про необхідність індивідуалізації тактики менеджменту пацієнтів з імплантованими ЕКС і CRT.

Для контролю стану пацієнтів з ЕКС та CRT та подальшого їх терапевтичного лікування необхідно постійне моніторування клінічного стану пацієнтів, якості життя, артеріального тиску (АТ), електрокардіографічних та ехокардіографічних функціональних показників кровообігу, параметрів стимуляції (2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy, ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities). Проте даних про показники, що впливають на кількість і частоту обов'язкових оглядів і додаткових обстежень на тлі постійної ЕКС та CRT дуже мало.

Сьогодні загальноприйнятим є стандартний підхід до лікарської терапії пацієнтів з ЕКС і CRT (2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy, ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities), проте багатоцентрові дослідження (Tayeh O et al, 2013, Dilaveris P. et al 2009) показують, що застосування медикаментів у пацієнтів з постійної ЕКС повинно мати ряд особливостей.

Серед інших чинників, які вимагають індивідуалізації тактики контролю і медикаментозної терапії у пацієнтів з ЕКС, важливе місце займає вихід тривалості інтервалу QTc за межі фізіологічного діапазону значень (Nasser M., 2015, Yamaguchi Y., 2015). Подовження і скорочення тривалості інтервалу QTc, як міри електричної систоли серця, є дуже важливим прогностичним фактором, що дозволяє оцінити ризики таких кардіоваскулярних подій як шлуночкові аритмії і раптова серцева смерть (РСС) як у пацієнтів зі спонтанним ритмом, так і для пацієнтів з ЕКС і CRT (Garson A.J. et al, 2015, Maury P., 2012). Проте дані про його зв'язок з тактикою спостереження і ефективністю терапевтичного менеджменту пацієнтів з імплантованими ЕКС відсутні, що і стало підставою для виконання даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Терапевтичний супровід пацієнтів з імплантованими електрокардіостимуляторами та кардіоресинхронізуючими пристроями» (номер держреєстрації 0115U005080) Здобувач проводила патентно-інформаційний пошук, сформував групи пацієнтів з подальшим їх обстеженням, приймала участь у статистичній обробці отриманих результатів.

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики та медикаментозного менеджменту пацієнтів після імплантації електрокардіостимуляторів та кардіоресинхронізуючих пристроїв за допомогою визначення тривалості інтервалу QTc.

При виконанні роботи вирішувалися наступні **завдання:**

1. Оцінити клінічні особливості та якість життя пацієнтів після імплантації ЕКС в різних режимах і CRT залежно від класу тривалості інтервалу QTc.

2. Вивчити функціональні показники кровообігу у пацієнтів після імплантації ЕКС в різних режимах і CRT залежно від класу тривалості інтервалу QTc.

3. Оцінити параметри стимуляції у пацієнтів після імплантації ЕКС в різних режимах і CRT залежно від класу тривалості інтервалу QTc.

4. Порівняти частоти призначуваності і дози препаратів кардіоваскулярного ряду в медикаментозному менеджменті пацієнтів після імплантації ЕКС в різних режимах і CRT залежно від класу тривалості інтервалу QTc.

5. Встановити прогностично значні критерії ефективного контролю та оптимальної медикаментозної терапії пацієнтів після імплантації ЕКС в різних режимах і CRT залежно від класу тривалості інтервалу QTc методом кроково-дискримінантного аналізу.

Об'єкт дослідження: тривалість інтервалу QTc у пацієнтів з електрокардіостимуляторами та кардіоресинхронізуючими пристроями.

Предмет дослідження: частота та структура хронічної ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, фібриляції передсердь, хронічної серцевої недостатності; показники якості життя (фізичний і психічний компоненти здоров'я), показники систолічного і діастолічного артеріального тиску, електрокардіографічні показники (частота серцевих скорочень, тривалість інтервалу QTc та комплексу QRS), ехокардіографічні показники (кінцево-сістолічний і кінцево-діастолічний об'єми, фракція викиду лівого шлуночка, товщина задньої стінки лівого шлуночка, товщина міжшлуночкової перетинки, маса міокарда лівого шлуночка, передньо-задній розмір лівого передсердя, правого передсердя та правого шлуночка), параметри стимуляції (режим стимуляції, розташування право-шлуночкового і лівошлуночкового електродів, відсоток стимуляції правого передсердя, правого шлуночку і лівого шлуночку, відсоток тріпотіння і фібриляції передсердь, частота шлуночкових тахікардій, базова частота стимуляції, імпеданс, амплітуда і тривалість стимулу правошлуночкового і лівошлуночкового електродів, стимульована і детектована AV-затримки, міжшлуночкова затримка).

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, комп'ютерний аналіз отриманих даних, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено, що у 45% пацієнтів з показаннями до імплантації ЕКС і CRT тривалість інтервалу QTc знаходиться в межах фізіологічної норми, у решти 55% подовжена.

Доведено, що початково великі частоти хронічної ішемічної хвороби серця (ХІХС) та її форм, фібриляції передсердь (ФП), хронічної серцевої недостатності (ХСН), більші стадії і ступені артеріальної гіпертензії (АГ), функціональні класи (ФК) ХСН у пацієнтів з подовженням тривалості інтервалу QTc спонтанного ритму, продовжують збільшуватися з імплантацією ЕКС і CRT в гострому і віддаленому етапах спостереження.

Встановлена необхідність автоматичного віднімання артефакту стимулу зі збереженням морфології QRS комплексу для оцінки ЕКГ показників у пацієнтів з ЕКС і CRT та розроблена програма Cardiolab Imp (ХАИ Медика), що має таку функцію.

Показано, що ЕКС подовжує на 6-11% поза незалежності від початкового значення і CRT вкорочує 9-22% початково подовжену тривалість інтервалу QTc, що асоціюється з гіршою динамікою функціональних показників кровообігу в гострому та віддаленому постімплантаційних періодах.

Встановлено, що пацієнти з подовженням тривалості інтервалу QTc в гострому періоді після імплантації ЕКС вимагають більш частого призначення антикоагулянтів, антиагрегантів та блокаторів бета-адренорецепторів, у віддаленому періоді - інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), антагоністів рецепторів ангіотензину II, статинів, більших доз антагоністів альдостерону та блокаторів бета-адренорецепторів, і після CRT - великих частот призначення антиагрегантів, статинів, аміодарону, сечогінних препаратів, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II і наростаючих доз блокаторів бета-адренорецепторів.

Показані, також, прогностично значущі критерії ефективності контролю та медикаментозного менеджменту пацієнтів після імплантації ЕКС з фізіологічної тривалістю інтервалу QTc: ФК ХСН, дози антикоагулянтів і антиагрегантів, блокаторів бета-адренорецепторів; і з подовженим інтервалом QTc: ступені АГ, частки ТП/ФП і ШТ, ФК ХСН, тривалість інтервалу QTc, КДО, дози антикоагулянтів і антиагрегантів, аміодарону, блокаторів бета-адренорецепторів, статинів.

Доведено, що ЕКС і CRT не скасовують, але модифікують медикаментозну терапію з урахуванням, в числі інших факторів, тривалості інтервалу QTc.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати щодо впливу тривалості інтервалу QTc на терапевтичний менеджмент пацієнтів після імплантації ЕКС та CRT дозволяють лікарю практичного напрямку удосконалити рівень діагностики, ефективність лікування та профілактики ЕКС-індукованих ускладнень серед цих пацієнтів.

Обґрунтовано необхідність автоматичного віднімання артефакту стимулу для визначення тривалості інтервалу QTc стимульованих комплексів, що сприяє поліпшенню якості діагностики пацієнтів після імплантації ЕКС та CRT.

Імплантація ЕКС дозволяє збільшувати дозування і частоту призначення блокаторів бета-адренорецепторів, значно поліпшуючи тим самим контроль супутньої серцево-судинної патології та знижуючи ризик аритмічних ускладнень постійної стимуляції.

Доведена необхідність урахування тривалості інтервалу QTc у веденні пацієнтів після імплантації ЕКС і CRT, а також ефективність більш частого контролю функціональних показників кровообігу і параметрів стимуляції, а також більших частот призначення та доз антикоагулянтів та блокаторів бета-адренорецепторів в гострому періоді і сечогінних препаратів, блокаторів бета-адренорецепторів, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II та статинів у віддаленому постімплантаційному періоді у пацієнтів з подовженням тривалості інтервалу QTc, що дозволяє лікарю-кардіологу та сімейному лікарю суттєво підвищити якість лікування пацієнтів з імплантованими ЕКС та CRT.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику лікувальних установ - державного лікувально-профілактичного закладу «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці» (кардіологічне відділення № 1), ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» (відділення клініко - інструментальної та ультразвукової діагностики патології внутрішніх органів серцево-судинної системи і мініінвазивних технологій), Харківської міської поліклініки № 24 (відділення терапевтичне №1 і №2), а також у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України та кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно сформульовано мету і завдання дослідження, розроблений дизайн дослідження, проведене клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів до і на етапах після імплантації ЕКС і CRT, їх лікування на етапах спостереження; сформована, проаналізована і статистично оброблена база даних; проаналізовано отримані результати; сформульовані висновки і розроблені практичні рекомендації щодо підвищення якості контролю і лікування пацієнтів з ЕКС і CRT. Результати дисертаційної роботи були впроваджені здобувачем в повсякденну практику лікарів кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів. Здобувачем повністю оформлений текст та ілюстративний матеріал дисертаційної роботи, сформульовані висновки та рекомендації роботи, оформлені статті, тези, наукові доповіді. Внесок дисертанта в колективно опубліковані праці конкретизовано в списку публікацій.

Апробація результатів дослідження. Основні результати роботи доповідалися і обговорювалися на XIV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 18-20 вересня 2013), на VI (68) Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та

молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 15-17 жовтня 2014), на XV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2014), на конференції «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів» (Харків, 6 листопада 2014), на конференції «Щорічні терапевтичні читання: від дослідження до реалій клінічної практики XXI століття» (Харків, 23-24 квітня 2015), на V науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (Київ, 19-20 травня 2015).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, у тому числі 9 журнальних статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті у міжнародних журналах з індексацією в міжнародній наукометричній базі SCOPUS та 6 робіт у матеріалах конференцій, з'їздів, конгресів. 6 робіт виконані здобувачем самостійно.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 165 сторінках і складається з вступу, 6 розділів (огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень), аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що включає 182 джерела (10 кирилицею і 172 латиницею). Робота ілюстрована 14 таблицями і 12 малюнками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Комплексно обстежені 161 пацієнт у віці 68 ± 13 (M \pm sd) (89 чоловіків і 72 жінки), з них - 37 мали фібриляцію передсердь (ФП). Всім пацієнтам були імплантовані ЕКС з 2008 до 2014 року, стимуляція проводиться в режимах: VVI (31 пацієнт), VVIR (19 пацієнтів), DDD (49 пацієнтів), DDDR (28 пацієнтів), CRT (34 пацієнта).

Критерієм включення була наявність показань до постійної ЕКС з шлуночковою стимуляцією і CRT. З дослідження виключалися пацієнти віком менше 40 років, з наявністю супутньої стабільної стенокардії IV ФК, ХСН IV ФК та/або III стадії до імплантації ЕКС, зі стимуляцією правого шлуночка (ПШ) та/або лівого шлуночка (ЛШ) менше 50% протягом року спостереження.

Діагноз ставився згідно наказу МОЗ України "Про узгодження протоколів Надання медичної допомоги за спеціальністю" Кардіологія "" № 436 від 03.07.2006 р, що ґрунтується на рекомендаціях Асоціації кардіологів України. Визначалися клінічні форми ХІХС - постінфарктний кардіосклероз (ПІКС), ФК стабільної стенокардії (I-IV); стадії (I-III) і ступені АГ, тип цукрового діабету (ЦД); форми ФП (пароксизмальна і персистуюча, постійна); ФК (I-IV) за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації серця (НУНА) і стадії ХСН (I-III) за класифікацією Н.Д. Стражеска та В.Х. Василенка.

Для оцінки якості життя використовувалася модифікація опитувальника SF36 компанії "Евіденс - Клініко-фармакологічні дослідження" з розрахунком фізичного компоненту здоров'я (Physical health - PH) і психологічного компоненту здоров'я (Mental health - MH), що розраховувалися за стандартними формулами для даної модифікації опитувальника.

Лабораторні біохімічні показники крові (загальний холестерин, ліпопротеїди низької, дуже низької та високої щільності, тригліцериди, АЛТ, АСТ, глікемія сироватки, МНС) оцінювалися для контролю гіполіпідемічної, антикоагулянтної терапії та терапії цукрового діабету.

Вимірювання АТ проводилося за методом Короткова відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України з профілактики і лікування АГ, що базується на протоколі European Society of Hypertension (ESH) 2010 року тонометром Microlife BP AG1-40 (Microlife, Switzerland, 2006). Визначалися рівень САТ і ДАТ (мм рт. ст.). Точність вимірювання - 1 мм рт.ст.

Реєстрація ЕКГ проводилася на комп'ютерному електрокардіографі "Cardiolab+" (ХАІ-Медика). Вимірювання тривалості інтервалу QT і комплексу QRS у пацієнтів з ЕКС проводилося після видалення артефакту стимулу в трьох послідовних комплексах від початку зубця Q до повернення спадного відрізка зубця T до ізолінії у відведеннях II, V5 і V6, з подальшим вибором максимального вимірюваного значення. Серед показників ЕКГ визначалися: тривалість інтервалу QT (мс), тривалість комплексу QRS (мс), частота серцевих скорочень (ЧСС) (уд/хв), показники варіабельності серцевого ритму. Тривалість коригованого QT (QTc) для пацієнтів зі спонтанним ритмом і ритмом ЕКС з ЧСС ≥ 60 уд/хв обчислювали за формулою Bazett: $QTc = QT / (RR1 / 2)$, з ЧСС < 60 уд/хв - по формулі Friderici: $QTc = QT / RR1 / 3$. Для пацієнтів з фібриляцією передсердь QTc обчислювали за формулою Фермінгемського дослідження для пацієнтів з ФП, точність вимірювання.

Ехокардіографічне дослідження виконували за допомогою медичного діагностичного автоматизованого ехокардіографа ACUSON Cypress (Japan, Siemens, 2011), і Toshiba Aplio 400 (Japan, Toshiba Medical Systems, 2013) в положенні пацієнта лежачи на лівому боці, при спокійному диханні на висоті видиху відповідно до критеріїв Американського товариства ехокардіографії. Серед ехокардіографічних показників визначалися: КСО і КДО (мл), фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (%), товщина задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ) (см), товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) (см), маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) (г), передньо-задній розмір ЛП, ПП, ПШ (см).

Велоергометрія (ВЕМ) проводилася в положенні сидячи на велоергометрії «TUNTURI» (Фінляндія) з реєстрацією ЕКГ з використанням системи «CardioLab2000» ХАІ-МЕДИКА (Україна). Оцінювався рівень навантаження, що викликав клінічні симптоми чи/та електрокардіографічні показники ішемії міокарду, завдяки чому встановлювався ФК стабільної стенокардії.

Реєстрація ЕКГ за Холтером проводилося за допомогою апарата «CardioSens+» ХАІ-МЕДИКА (Україна), на основі 24-годинного моніторингу встановлювався добовий ритм, браді- та тахіаритмії, наявність ішемічних змін, адекватність роботи ЕКС.

Черезстравохідне електро-фізіологічне дослідження проводили з використанням електрокардіостимулятора ЕКСК-04 (СРСР), визначали функцію синусового вузла, місця ектопії.

Реєстрацію і аналіз параметрів стимуляції проводили в положенні пацієнта лежачи, при спокійному диханні, за допомогою програматорів компаній виробників ЕКС: Medtronic 2090 ver 2.6 (Medtronic, USA, 2006), Merlin Model 3650 (St. Jude Medical, USA, 2013), Boston Scientific Zoom Latitude Model 3120 (Boston Scientific, USA, 2012), Sorin Orchestra Plus Programmer (Sorin Group, Italy, 2012). Серед параметрів стимуляції визначалися режим стимуляції, розташування ПШ і ЛШ електродів, відсоток стимуляції ПП, ПШ і ЛШ (%), відсоток ТП, ФП (%), частота ШТ (%), базова частота стимуляції (уд/хв), імпеданс (Ом), амплітуда (В) і тривалість (мс) стимулу ПШ і ЛШ електродів, стимульована і детектована AV-затримки (мс), міжшлуночкова затримка (мс). Точність вимірювання - 1 мс.

Терапія ґрунтувалася на діючих протоколах згідно наказу МОЗ України "Про узгодження протоколів Надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія "" № 436 від 03.07.2006 р.

Медикаментозна терапія була представлена антикоагулянтами (АК) (варфарин), антиагрегантами (АА) (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель), прямими інгібіторами тромбіну (дабігатран етексилат) і прямими інгібіторами фактора Ха (ривароксабан), серцевими глікозидами (дигоксин) (Д), аміодароном (АМ), івабрадіном, діуретиками (Сеч) (фурасемід, торасемід, гідрохлортиазид), антагоністами альдостерону (спіронолактон), блокаторами бета-адренорецепторів (ББ) (карведилол, метопролол, бісопролол, небіволол), антагоністами Са (АСа) (амлодипін, ніфедипін, верапаміл), інгібіторами АПФ (ІАПФ) (еналаприл, лізиноприл, раміприл), блокаторами рецепторів ангіотензину II (АРА II) (лосартан, кандесартан), інгібіторами гідроксиметилглютарил (ГМГ) коензиму А (КоА) (статици) (С) (аторвастатин, симвастатин).

Коефіцієнт дози для кожної групи медикаментозних препаратів розраховувався як середнє значення серед коефіцієнтів дози кожного препарату групи проти середньотерапевтичної дози для даного препарату, прийнятого за 1,0.

Виділено 3 класи тривалості інтервалу QTc пацієнтів з ЕКС (далі класи): 1 - нормальний (у фізіологічному діапазоні значень) - 320-439 мс, 2 - (кваліфікований) подовжений QTc -> 440 мс і 3 - (кваліфікований) укорочений QTc - <320 мс.

У класах тривалості інтервалу QTc виділено групи VVI/VVIR стимуляції, DDD/DDDR стимуляції, CRT стимуляції.

Частоти зустрічальності клінічних ознак, функціональні показники кровообігу, параметри стимуляції, частоти призначення медикаментозних препаратів і коефіцієнти доз оцінювалися в загальній вибірці, у класах тривалості інтервалу QTc і в групах режимів стимуляції до імплантації, в гострому післяопераційному періоді (3-5 добу), через 6 місяців і 1 рік після імплантації ЕКС і CRT.

Отримані дані оброблялися після формування бази даних в Microsoft Excel, Statistica. Для статистичної оцінки результатів використовували параметричні критерії

(середнє значення - M , стандартне відхилення sd), і непараметричні критерії (абсолютні (n , кількість), і відносні (відсоток ($p, \%$) і середня помилка відсотка (sP), критерій χ^2) одиниці). Для визначення достовірності статистичних показників (p) застосовувався t -критерій Стюдента, за відсутності нормального розподілу - непараметричний U -критерій Манна-Уїтні. Результати вважалися достовірними при рівнях значущості $p < 0,05$ і $p < 0,01$. За допомогою кроково-дискримінантного аналізу визначали прогностичну значимість клінічних ознак, гемодинамічних показників та дозувань медикаментів в ефективності контролю та терапії пацієнтів після імплантації ЕКС та CRT ретроспективно за результатами проведеної медикаментозної терапії.

Результати дослідження. Найбільш важливими результатами, на підставі яких були сформувані висновки, є наступні.

Встановлено, що імплантація ЕКС з супутнім медикаментозним менеджментом залежно від режиму стимуляції надає різний модифікуючий вплив на тривалість інтервалу QTc в гострому післяопераційному періоді, подовжуючи в режимах VVI/VVIR початково нормальні її значення (з 426 ± 29 мс до 448 ± 22 мс), а також подовжуючи в режимах VVI/VVIR (з 461 ± 32 мс до 489 ± 39 мс), DDD/DDDR (з 460 ± 48 мс до 506 ± 42 мс) і скорочуючи в режимі CRT вихідне її збільшення (з 485 ± 38 мс до 451 ± 32 мс). До 6 місяців і 1 року початково нормальна тривалість інтервалу QTc збільшувалася лише на тлі стимуляції в режимах VVI/VVIR (до 481 ± 41 мс до 6 місяців і 521 ± 28 мс до 1 року), початково подовжена - зменшувалася в режимах DDD/DDDR (до 486 ± 32 мс до 6 місяців і 451 ± 29 мс до 1 року) і не значно змінювалася при CRT стимуляції (469 ± 41 мс до 6 місяців і 458 ± 49 мс до 1 року).

Подовження тривалості інтервалу QTc спонтанного ритму у пацієнтів до імплантації ЕКС асоціювалося з більшою частотою XIXC (43%, проти 28% у пацієнтів з нормальною тривалістю інтервалу QTc) та її форм, ФП (20%, проти 11%), ХСН (77%, проти 52%), більшими стадіями АГ, ФК ХСН на тлі медикаментозної терапії.

Імплантація ЕКС в режимах VVI/VVIR з фармакологічним супроводженням в гострому післяопераційному періоді збільшувала ФК ХСН ($38 \pm 12\%$, проти $11 \pm 5\%$ III ФК ХСН до імплантації) в класі подовження тривалості інтервалу QTc, в режимах DDD/DDDR і CRT стимуляції зменшувала ФК стабільної стенокардії ($51 \pm 11\%$ I ФК і $63 \pm 19\%$ II ФК, проти $37 \pm 7\%$ I ФК і $43 \pm 20\%$ II ФК до імплантації для DDD/DDDR, $57 \pm 19\%$ I ФК і $43 \pm 12\%$ II ФК, проти $42 \pm 16\%$ I ФК і $30 \pm 18\%$ II ФК до імплантації для CRT), ступені АГ ($78 \pm 14\%$ 1 ступеню, проти $44 \pm 17\%$ 1 ступеню до імплантації для DDD/DDDR, $68 \pm 12\%$ 1 ступеню, проти $51 \pm 9\%$ 1 ступеню до імплантації для CRT) і ФК ХСН ($28 \pm 7\%$ I ФК і $43 \pm 10\%$ II ФК, проти $20 \pm 6\%$ I ФК і $29 \pm 8\%$ II ФК до імплантації для DDD/DDDR, $34 \pm 9\%$ I ФК і $43 \pm 12\%$ II ФК, проти $12 \pm 4\%$ I ФК і $29 \pm 9\%$ II ФК до імплантації для CRT) в класі нормальної тривалості інтервалу QTc.

Менші ФК стабільної стенокардії ($47 \pm 7\%$ I ФК і $53 \pm 20\%$ II ФК) і ХСН ($40 \pm 15\%$ I ФК і $40 \pm 15\%$ II ФК) в перші півроку після імплантації VVI/VVIR ЕКС з терапевтичним менеджментом спостерігалися в класі нормальної, і більші ($22 \pm 14\%$ III ФК і $8 \pm 5\%$ IV ФК стабільної стенокардії, $38 \pm 12\%$ III ФК і $13 \pm 8\%$ IV ФК ХСН) - в класі подовженої

тривалості інтервалу QTc. Зменшення ФК стабільної стенокардії ($47\pm 7\%$ I ФК і $53\pm 20\%$ II ФК в класі нормального і $19\pm 6\%$ I ФК і $61\pm 16\%$ II ФК в класі подовженого QTc для DDD/DDDR, $47\pm 7\%$ I ФК і $54\pm 20\%$ II ФК в класі нормального і $29\pm 6\%$ I ФК і $45\pm 16\%$ II ФК в класі подовженого QTc для CRT), стадій і ФК ХСН ($40\pm 15\%$ I ФК, $40\pm 15\%$ II ФК і $57\pm 19\%$ ПА стадії в класі нормального і $19\pm 10\%$ I ФК, $31\pm 12\%$ II ФК і $56\pm 12\%$ ПА стадії в класі подовженого QTc для DDD/DDDR, $34\pm 10\%$ I ФК, $51\pm 12\%$ II ФК і $63\pm 17\%$ ПА стадії в класі нормального і $39\pm 10\%$ I ФК, $37\pm 10\%$ II ФК і $51\pm 18\%$ ПА стадії в класі подовженого QTc для CRT) до 6 місяців після імплантації DDD/DDDR і CRT ЕКС спостерігалось в обох класах тривалості інтервалу QTc. Зв'язок високих ступенів АГ ($62\pm 11\%$ в групі VVI/VVIR, $53\pm 11\%$ в групі DDD/DDDR та $49\pm 14\%$ 3 ступеню АГ в групі CRT) з класом подовження тривалості інтервалу QTc була виявлена в групах всіх режимів стимуляції.

Через 1 рік імплантація ЕКС збільшувала частоту і ФК стабільної стенокардії в групі режимів VVI/VVIR ($9\pm 7\%$ III ФК стабільної стенокардії) і зменшувала ФК ХСН в групах всіх режимів в обох класах тривалості інтервалу QTc (68 ± 14 в класі нормального і 44 ± 10 I ФК ХСН в класі подовженого інтервала QTc в групі VVI/VVIR ЕКС, 71 ± 16 в класі нормального і 37 ± 11 I ФК ХСН в класі подовженого інтервала QTc в групі DDD/DDDR ЕКС і 76 ± 25 в класі нормального і 57 ± 17 I ФК ХСН в класі подовженого інтервала QTc в групі CRT ЕКС). У структурі АГ за ступенями після посилення антигіпертензивної терапії в класі подовження тривалості інтервалу QTc спостерігалось збільшення частки 1 і 2 ступеня через рік після імплантації ЕКС у всіх режимах (до 45 ± 11 1 ступеню і 32 ± 10 2 ступеню в групі VVI/VVIR ЕКС, до 22 ± 12 1 ступеню і 47 ± 11 2 ступеню в групі DDD/DDDR ЕКС і до 48 ± 14 1 ступеню і 32 ± 11 2 ступеню в групі CRT ЕКС).

Показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я початково були більшими у пацієнтів з нормальною тривалістю інтервалу QTc, з імплантацією ЕКС в гострому післяопераційному періоді у всіх режимах стимуляції збільшувалися у пацієнтів в обох класах тривалості інтервалу QTc ($p < 0.01$). До 6 місяців і 1 року ЕКС показники якості життя в групі DDD/DDDR ЕКС послідовно збільшувалися лише в класі нормальної тривалості інтервалу QTc, у групі CRT ЕКС - в обох класах, за винятком, психологічного компонента здоров'я в класі подовження, і зовсім зменшувалися в обох класах в групі VVI/VVIR ЕКС ($p < 0.05$).

Серед функціональних показників кровообігу, подовження тривалості інтервалу QTc спонтанного ритму до імплантації ЕКС асоціювалося з більшими значеннями САД, тривалості комплексу QRS, КСО і КДО ($p < 0.05$).

Збільшення КСО та КДО у пацієнтів з подовженням тривалості інтервалу QTc спостерігалось в гострому післяопераційному періоді в групі VVI/VVIR стимуляції (з 77 ± 36 до 105 ± 43 мл КСО і з 151 ± 43 до 195 ± 49 мл КДО). Імплантація DDD/DDDR ЕКС в гострому післяопераційному періоді зменшувала САТ (з 146 ± 17 до 124 ± 12 мм рт.ст.) і збільшувала тривалість комплексу QRS (з 115 ± 27 до 141 ± 24 мм рт.ст.) у пацієнтів з подовженням, зменшувала КСО і КДО у пацієнтів з нормальною тривалістю інтервалу

QTc (з 77 ± 34 до 40 ± 23 мл КСО і з 188 ± 44 до 159 ± 29 мл КДО), зменшувала тривалість комплексу QRS (з 146 ± 12 до 118 ± 8 в класі 1 та з 168 ± 20 до 147 ± 12 в класі 2), КСО і КДО (з 81 ± 12 до 64 ± 5 мл КСО і з 184 ± 11 до 142 ± 8 мл КДО в класі 1 та з 146 ± 40 до 89 ± 19 мл КСО і з 230 ± 124 до 202 ± 111 мл КДО в класі 2 тривалості інтервалу QTc) - у всіх пацієнтів в групі CRT стимуляції.

Через 6 місяців однокамерної VVI/VVIR ЕКС тривалість комплексу QRS збільшувалась (до 149 ± 22 мс в класі 1 та до 159 ± 37 мс в класі 2), двокамерна DDD/DDDR ЕКС - збільшувала САТ у пацієнтів з вихідним подовженням тривалості інтервалу QTc (140 ± 19 мм рт.ст.), і трикамерна CRT ЕКС - зменшувала КДО (до 127 ± 7 в класі 1 і до 188 ± 89 мл в класі 2 тривалості інтервалу QTc) у всіх пацієнтів на тлі медикаментозної терапії.

Через 1 рік ЕКС в режимах DDD/DDDR спостерігалось зменшення САТ після посилення антигіпертензивної терапії в класі подовження тривалості інтервалу QTc (до 134 ± 18 мм рт.ст.), збільшення тривалості комплексу QRS в групі нормальної тривалості інтервалу QTc (до 115 ± 27 мс). КСО та КДО збільшувалися у пацієнтів з подовженням тривалості інтервалу QTc через 1 рік після імплантації VVI/VVIR ЕКС (96 ± 22 і 180 ± 31 мл), і зменшувалися у всіх пацієнтів через 1 рік CRT ЕКС з медикаментозною терапією (42 ± 6 і 106 ± 6 в класі 1 та 80 ± 11 і 134 ± 31 в класі 2 тривалості інтервалу QTc).

Пацієнтам з нормальною тривалістю інтервалу QTc спонтанного ритму більш часто імплантували двокамерні DDD і DDDR пристрої, з подовженням його тривалості - трикамерні CRT пристрою ($p<0.05$). Однокамерні VVI і VVIR ЕКС встановлювалися однаково часто всім пацієнтам незалежно від тривалості інтервалу QTc.

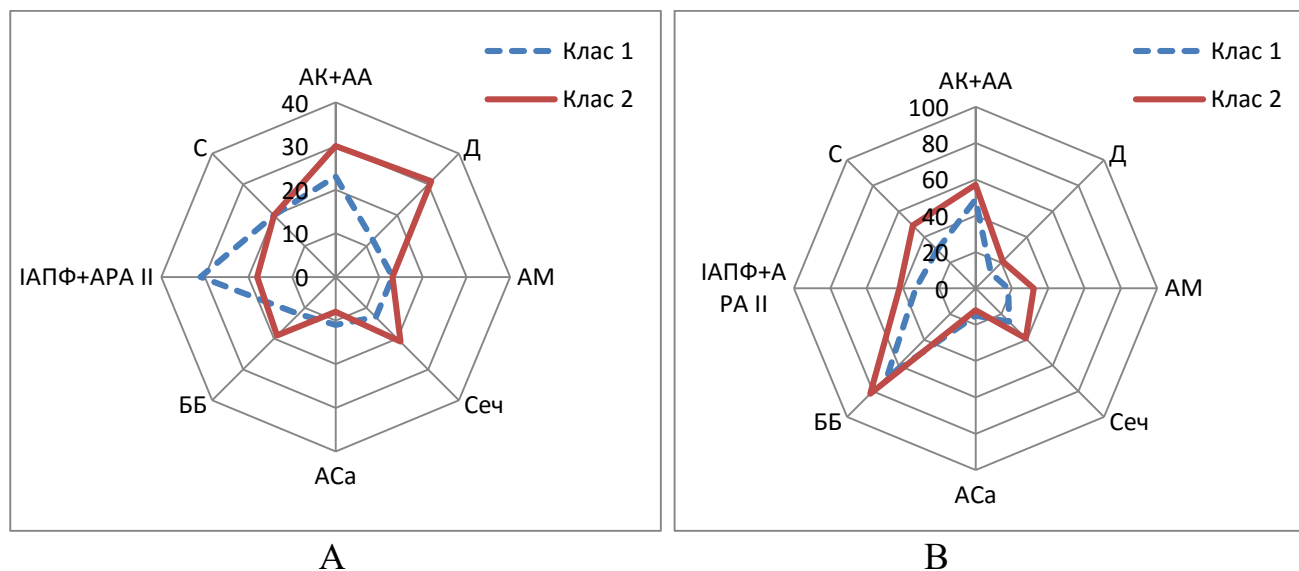
Подовження тривалості інтервалу QTc в гострому післяопераційному періоді після імплантації однокамерних VVI/VVIR ЕКС асоціювалося з більшою частотою імплантації ПШ електроду в область верхівки і нижньої третини МШП ($p<0.05$), збільшенням імпедансу стимулу ПШ електроду (566 ± 21 Ом), після імплантації двокамерних DDD/DDDR ЕКС - також з більшою частотою імплантації ПШ електроду в область верхівки і нижньої третини МШП ($p<0.05$), з великим відсотком ТП і ФП від загального часу стимуляції ($2\pm 0.3\%$), з більшим значенням імпедансу стимулу ПШ електроду (271 ± 32 Ом), після імплантації трикамерних CRT ЕКС - з більшим відсотком ТП і ФП ($3\pm 0.3\%$), більшою частотою ШТ ($3\pm 2\%$).

До 6 місяців однокамерної VVI/VVIR ЕКС з супутньою медикаментозною терапією в класі подовження інтервалу QTc спостерігалось збільшення амплітуди стимулу ПШ електроду (до 2.9 ± 0.4 В), двокамерної DDD/DDDR ЕКС - збільшення відсотка ТП і ФП від загального часу стимуляції ($3.4\pm 0.6\%$) і AV-затримок (до 165 ± 19 мс стимульована і до 130 ± 21 мс детектована), і трикамерної CRT ЕКС - збільшення відсотка ТП і ФП ($4.4\pm 0.6\%$).

Через 1 рік ЕКС з медикаментозним менеджментом клас збільшення тривалості інтервалу QTc асоціювався з більшою частотою ШТ ($6\pm 2\%$) і збільшенням AV-затримок (181 ± 30 мс стимульована і 156 ± 27 мс детектована) у пацієнтів з DDD/DDDR

пристроями, зі збільшенням відсотка ТП і ФП від загального часу стимуляції у пацієнтів з VVI/VVIR і CRT пристроями ($2.4 \pm 0.7\%$ та $5.5 \pm 0.9\%$ відповідно).

Частоти призначуваності груп медикаментозних препаратів у пацієнтів до імплантації і через 1 рік ЕКС у всіх режимах та CRT в класах тривалості інтервалу QTc відображені на малюнку 1.



Мал. 1. Частоти призначуваності груп медикаментозних препаратів у пацієнтів до імплантації (А) і через 1 рік ЕКС і CRT (В) в класах тривалості інтервалу QTc (n,% ± p)

Пацієнтам зі спонтанним ритмом найбільш часто призначалися антиагреганти, інгібітори АПФ, блокатори бета-блокатори, статини, сечогінні препарати, антикоагулянти. Імплантація ЕКС на різних етапах збільшувала частоту призначуваності та дози антикоагулянтів, аміодарону, сечогінних препаратів, антагоністів альдостерону, блокаторів бета-адренорецепторів, антагоністів рецепторів ангіотензину II, статинів незалежно від режиму стимуляції.

Імплантація ЕКС в режимах VVI/VVIR не впливала на частоту призначення та дози антикоагулянтів в обох класах тривалості інтервалу QTc. Частота призначення антиагрегантів до імплантації VVI/VVIR ЕКС була однаковою в класах 1 і 2, з імплантацією ЕКС вона збільшувалася в гострому післяопераційному періоді і до 1 року спостереження в класі 2 тривалості інтервалу QTc ($p < 0.05$). Дози антиагрегантів залишалися незмінними в обох класах на всіх етапах спостереження.

Початково більша частота призначення дигоксину в класі 2 тривалості інтервалу QTc ще більш збільшувалася к 1 року однокамерної VVI/VVIR ЕКС ($p < 0.05$) поза достовірних змін в класі 1. Доза дигоксину залишалася середньотерапевтичною до і на тлі ЕКС в обох класах.

Частота призначення та дози аміодарону не відрізнялися в досліджуваних класах до імплантації, в гострому післяопераційному періоді і через 6 місяців ЕКС в групі

режимів VVI/VVIR, к 1 року - збільшилася в обох класах тривалості інтервалу QTc ($p < 0.01$). Івабрадин не призначається у даній групі пацієнтів на етапах спостереження.

Частка пацієнтів, які отримували сечогінні препарати, до і в гострому післяопераційному періоді після імплантації VVI/VVIR ЕКС не відрізнялася в класах 1 і 2, до 6 місяців збільшувалася в класі 2 і к 1 року спостереження - в обох класах тривалості інтервалу QTc ($p < 0.05$). Коефіцієнт дози сечогінних препаратів збільшувався лише в класі 2 через 6 місяців і 1 рік однокамерної ЕКС ($p < 0.05$).

Початково однакова частота призначення блокаторів бета-адренорецепторів в класах тривалості інтервалу QTc з імплантацією ЕКС послідовно збільшувалася на етапах спостереження в класі 1, і, збільшившись більш ніж втричі в гострому післяопераційному періоді в класі 2 ($p < 0.01$), потім залишалася незмінною до 1 року. Збільшення дози блокаторів бета-адренорецепторів спостерігалось лише в класі 2 до 1 року в даній групі пацієнтів ($p < 0.05$).

Частота призначення інгібіторів АПФ не відрізнялася до імплантації, в гострому післяопераційному періоді і через 6 місяців після імплантації VVI/VVIR ЕКС, через 1 рік - збільшувалася в класах 1 і 2 тривалості інтервалу QTc, зі збільшенням дози лише в класі 2 ($p < 0.05$). Початково однакова частота призначення антагоністів ангіотензину II з імплантацією ЕКС збільшувалася до 6 місяців в класі 1 і вже в гострому післяопераційному періоді в класі 2 тривалості інтервалу QTc ($p < 0.05$), поза істотних змін доз препаратів в даній групі пацієнтів.

Частка пацієнтів, які отримували статини, не відрізнялася до і в гострому післяопераційному періоді після імплантації ЕКС, збільшилася до 6 місяців і залишалася незмінною до 1 року спостереження в обох класах тривалості інтервалу QTc ($p < 0.05$). Коефіцієнт дози також не змінювався в класах 1 і 2 на етапах спостереження.

Імплантація ЕКС не впливала на частоту призначення та дози антагоністів альдостерону, дигідропіридинових і фенілалкіламінових антагоністів кальцію в досліджуваних класах тривалості інтервалу QTc у групі VVI/VVIR стимуляції.

Частота призначення антикоагулянтів і антиагрегантів до і в гострому післяопераційному періоді після імплантації DDD/DDDR ЕКС не відрізнялася в класах 1 і 2 тривалості інтервалу QTc, коефіцієнт дози збільшувався лише в групі антикоагулянтів ($p < 0.05$). До 6 місяців і році частоти збільшилися в обох класах без достовірного зміни доз препаратів.

Частота призначення дигоксину початково була більшою в класі 2 тривалості інтервалу QTc, послідовно зменшуючись на етапах спостереження в обох класах ($p < 0.05$). Доза дигоксину залишалася середньотерапевтичною на всіх етапах спостереження.

Частота призначення аміодарону не відрізнялася до і на етапах після імплантації ЕКС у режимах DDD/DDDR в класах 1 і 2. Доза збільшилася в класі 2 до 6 місяців і року спостереження ($p < 0.05$).

Частота призначення і коефіцієнт дози сечогінних препаратів до імплантації в групі DDD/DDDR ЕКС не відрізнялися в класах тривалості інтервалу QTc, до 6 місяців і

1 року послідовно збільшувалася в класах 1 і 2 ($p < 0.05$). Частота призначення і коефіцієнт дози антагоністів альдостерону також збільшилися до року, проте тільки в класі 2 тривалості інтервалу QTc ($p < 0.05$).

Початково однакова частота призначення блокаторів бета-адренорецепторів, з імплантацією ЕКС на етапах спостереження послідовно збільшувалася в обох класах тривалості інтервалу QTc, більшою мірою в класі 2 ($p < 0.01$). Доза блокаторів бета-адренорецепторів збільшилася через 6 місяців після імплантації ЕКС лише в класі 2 тривалості інтервалу QTc ($p < 0.05$).

Частота призначення інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II до імплантації ЕКС в класах тривалості інтервалу QTc не відрізнялася. З імплантацією ЕКС до 6 місяців спостереження вона збільшилася в класі 2 із збільшенням дози для інгібіторів АПФ ($p < 0.05$).

Частота призначення статинів до і в гострому післяопераційному періоді після імплантації DDD/DDDR ЕКС не відрізнялася, проте збільшилася через 6 місяців в обох класах тривалості інтервалу QTc ($p < 0.05$). Збільшення дози статинів спостерігалася лише в класі 2 к 1 року після імплантації ЕКС ($p < 0.05$).

Частоти призначення і коефіцієнти доз івабрадину, дигідропіридинових і фенілалкіламінових антагоністів кальцію були однаковими до і на етапах спостереження в групі DDD/DDDR ЕКС в досліджуваних класах тривалості інтервалу QTc.

Антикоагулянти не призначалися у класі 1 тривалості інтервалу QTc, частота їх призначення в класі 2 збільшувалася до 6 місяців ($p < 0.05$) і залишалася незмінною до 1 року CRT ЕКС, дози їх були однакові на всіх етапах спостереження. Антиагреганти отримували обидва пацієнта в класі 1, у класі 2 - частота їх призначення з імплантацією ЕКС збільшувалася в гострому післяопераційному періоді і надалі не змінювалася, дози при цьому залишалися близькими до середньотерапевтичних.

Частота призначення дигоксину в класі 2 тривалості QTc в групі CRT ЕКС зменшилася в гострому післяопераційному періоді ($p < 0.05$) і залишалася незмінною до 1 року, поза змін його дози. У класі 1 дигоксин не призначався у даній групі пацієнтів.

Аміодарон також не призначається у класі 1 тривалості інтервалу QTc, у класі 2 частота його призначення і доза в групі CRT стимуляції збільшувалися до 1 року після імплантації ($p < 0.05$).

Частота призначення сечогінних препаратів і антагоністів альдостерону не відрізнялася в класах тривалості інтервалу QTc до і в гострому післяопераційному періоді після імплантації CRT, збільшувалася до 6 місяців і 1 року спостереження в класі 2 ($p < 0.05$). Подібне збільшення коефіцієнта дози спостерігалось лише для сечогінних препаратів в даній групі пацієнтів.

Початково однакова частота призначення блокаторів бета-адренорецепторів в класах тривалості інтервалу QTc з імплантацією CRT пристроїв в класі 2 послідовно збільшувалася в гострому післяопераційному періоді і до 1 року ($p < 0.05$), у класі 1 препарати даної групи отримували обидва пацієнта на всіх етапах спостереження.

Збільшення дози блокаторів бета-адренорецепторів спостерігалось в класі 2 до 1 року CRT ЕКС ($p < 0.05$).

Фенілалкіламінові похідні антагоністів кальцію не призначалися пацієнтам в класі 1 тривалості інтервалу QTc, у класі 2 вони також початково не призначалися, з імплантацією ЕКС частота їх призначення послідовно збільшувалася в гострому післяопераційному періоді, через 6 місяців і 1 рік CRT ЕКС ($p < 0.05$), дози їх при цьому залишалися незмінними.

Початково однакова частота призначення інгібіторів АПФ в обох класах тривалості інтервалу QTc після імплантації ЕКС не змінювалася в гострому післяопераційному періоді і до 6 місяців, збільшувалася до 1 року після імплантації ЕКС у групі CRT стимуляції ($p < 0.05$), поза достовірних змін їх дози.

Препарати антагоністів рецепторів ангіотензину II не призначалися до імплантації в класах 1 і 2, в гострому післяопераційному періоді - призначалися лише в класі 2, де до 6 місяців і 1 році частота їх призначення послідовно збільшувалася ($p < 0.05$), і призначалися лише 1 пацієнтові через 6 місяців після імплантації CRT ЕКС у класі 1 тривалості інтервалу QTc. Дози антагоністів рецепторів ангіотензину II не відрізнялися в обох класах на етапах спостереження.

Початково в класі 1 статини не призначалися, надалі з імплантацією ЕКС призначалися одному пацієнтові, у класі 2 - спостерігалось послідовне збільшення частоти їх призначення на етапах спостереження із збільшенням дози до 1 року CRT стимуляції ($p < 0.05$).

Івабрадин і дигідропіридинові антагоністи кальцію не призначалися пацієнтам до і на етапах після імплантації CRT ЕКС.

Таким чином, терапевтичний менеджмент пацієнтів з CRT ЕКС в гострому післяопераційному періоді значимо не відрізнявся від такого у пацієнтів з одно- і двокамерними пристроями, але вже до піврічного і річного періоду у них спостерігалось позитивна динаміка у вигляді більш рідкісного призначення антикоагулянтів, антагоністів альдостерону, дігосину, антагоністів рецепторів ангіотензину II, незважаючи на те, що переважна більшість пацієнтів з показаннями для імплантації CRT мали вихідне подовження тривалості інтервалу QTc.

Результати кроково-дискримінантного аналізу показали, що найбільше значення критерію F в групі нормального QTc мали ФК ХСН ($F=6.2$), дози антикоагулянтів і антиагрегантів ($F=7.2$), блокаторів бета-адренорецепторів (16.4), у групі подовженого - ступінь АГ ($F=7.7$), частки ТП і ФП ($F=14.2$), частка ШТ ($F=5.8$), ФК ХСН ($F=11.2$), тривалість інтервалу QTc ($F=19.6$), КДО ($F=9.1$), дози антикоагулянтів і антиагрегантів ($F=9.5$), аміодарону ($F=13.1$), блокаторів бета-адренорецепторів ($F=21.1$) і статинів ($F=9.2$); проміжні в групі нормального QTc - ФК стенокардії ($F=2.4$), частки ТП і ФП ($F=2.6$), КДО ($F=2.8$), дози аміодарону ($F=2.8$), сечогінних препаратів ($F=3.1$), інгібіторів АПФ і АРА II ($F=3.6$), в групі подовженого - ФК стенокардії ($F=2.8$), ФВ ЛШ ($F=2.6$), дози сечогінних препаратів ($F=2.6$), антагоністів Ca ($F=2.4$); найменше в групі нормального QTc - ступінь АГ ($F=1.5$), частка ШТ ($F=1.3$), тривалість інтервалу QTc

(F=1), КСО (F=1.6), ФВ ЛШ (F=1.8), дози дигоксину (F=1.4), антагоністів Са (F=1.4), в групі подовженого – КСО (F=1.9), доза дигоксину (F=1.1), інгібіторів АПФ і АРА ІІ (F=1.4). Статистично значущими в групі нормального QTc виявилися ФК ХСН, дози антикоагулянтів, антиагрегантів і блокаторів бета-адренорецепторів, у групі подовженого - ступінь АГ, частки ТП і ФП, частка ШТ, ФК ХСН, тривалість інтервалу QTc, КДО, дози антикоагулянтів і антиагрегантів, аміодарону, блокаторів бета-адренорецепторів і статинів.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі проведено теоретичне узагальнення результатів і вирішено актуальне завдання кардіології - підвищена ефективність діагностики та медикаментозного менеджменту пацієнтів після імплантації ЕКС та CRT пристроїв за допомогою визначення тривалості інтервалу QTc.
2. У 45% пацієнтів з показаннями до імплантації ЕКС і CRT тривалість інтервалу QTc знаходиться в межах фізіологічної норми і у решти 55% подовжена. Початково більші частоти ХІХС та її форм, ФП, ХСН, великі стадії АГ, ФК ХСН у пацієнтів з подовженням тривалості інтервалу QTc спонтанного ритму продовжують збільшуватися з імплантацією на гострому і віддаленому етапах спостереження. До 6 місяців і 1 року подовження тривалості інтервалу QTc на тлі ЕКС і CRT асоціюється з більшими ступенями АГ.
3. ЕКС подовжує на 6-11% поза незалежності від початкового значення і CRT вкорочує на 9-22% початково подовжену тривалість інтервалу QTc. У пацієнтів з подовженням тривалості інтервалу QTc після імплантації ЕКС відбувається збільшення тривалості комплексу QRS, КСО і КДО, і після імплантації ЕКС і CRT - збільшення САД.
4. Подовження тривалості інтервалу QTc з імплантацією ЕКС і CRT асоціюється з більшими значеннями імпедансу (12% при ЕКС і 7% при CRT), амплітуди стимулу (9% при ЕКС і 14% при CRT), AV-затримок (21% при ЕКС і 14% при CRT), частотами епізодів ТП/ФП і ШТ (5% і 4% відповідно при ЕКС і 12% і 3% відповідно при CRT).
5. Пацієнти з подовженням тривалості інтервалу QTc в гострому періоді після імплантації ЕКС вимагають більш частого призначення антикоагулянтів, антиагрегантів та блокаторів бета-адренорецепторів, у віддаленому періоді - інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину ІІ, статинів, більших доз антагоністів альдостерону та блокаторів бета-адренорецепторів, і після CRT - більших частот призначення антиагрегантів, статинів, аміодарону, сечогінних препаратів, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину ІІ і наростаючих доз блокаторів бета-адренорецепторів. ЕКС і CRT не скасовують, але модифікують медикаментозну терапію з урахуванням, в числі інших факторів, тривалості інтервалу QTc.
6. Прогностично значущими критеріями ефективності контролю та медикаментозного менеджменту пацієнтів після імплантації ЕКС з фізіологічною тривалістю інтервалу QTc є ФК ХСН (F = 6.2), дози антикоагулянтів і антиагрегантів (F

= 7.2), блокаторів бета-адренорецепторів ($F = 16.4$), з подовженою тривалістю інтервалу QTc - ступені АГ ($F = 7.7$), частки ТП/ФП ($F = 14.2$) і ШТ ($F = 5.8$), ФК ХСН ($F = 11.2$), тривалість інтервалу QTc ($F = 19.6$), КДО ($F = 9.1$), дози антикоагулянтів і антиагрегантів ($F = 9.5$), аміодарону ($F = 13.1$), блокаторів бета-адренорецепторів ($F = 21.1$), статинів ($F = 9.2$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Тривалість інтервалу QTc стимульованих комплексів на стандартній ЕКГ рекомендується вимірювати після автоматичного віднімання артефакту стимулу.
2. Рекомендовано оптимізувати медикаментозний менеджмент збільшенням дозувань і частоти призначення блокаторів бета-адренорецепторів пацієнтам після імплантації ЕКС та CRT, що досягається запобіганням розвитку брадіаритмічних ускладнень при постійній стимуляції.
3. Рекомендовано при виборі оптимальної тактики спостереження, програмування і медикаментозного менеджменту пацієнтів враховувати тривалість інтервалу QTc, до імплантації ЕКС і CRT. Пацієнтам з подовженням тривалості інтервалу QTc до імплантації ЕКС і CRT на тлі стимуляції в гострому періоді рекомендований більш частий контроль функціональних показників кровообігу і параметрів стимуляції, а також більша частота призначення і більші дози антикоагулянтів та блокаторів бета-адренорецепторів.
4. У веденні пацієнтів з подовженням тривалості інтервалу QTc у віддаленому періоді після імплантації ЕКС і CRT рекомендовано віддавати перевагу призначенню і більшим дозировкам сечогінних препаратів, блокаторів бета-адренорецепторів, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II і статинів.

СПИСОК ПРАЦЬ, ЩО ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мальцева М.С. Клас тривалості інтервалу QTc і функціональні показники кровообігу в пацієнтів в гострий післяопераційний період у різних режимах електрокардіостимуляції/ М.С. Мальцева, Д.Є. Волков, О.О. Гунаєва-Кручина, М.І. Яблучанський// Медицина транспорту України. - №2 (50). – 2014. – С. 40-46. *(Здобувач здійснивав обстеження хворих, аналіз отриманого матеріалу. Здобувачем самостійно встановлені особливості показників кровообігу в залежності від тривалості інтервалу QTc).*
2. Мальцева М.С. Класс продолжительности интервала QTc и функциональные показатели кровообращения у пациентов с кардиоресинхронизирующей терапией в первые полгода после имплантации ЭКС / М.С. Мальцева, Д.Е. Волков, Д.А. Лопин, Н.И. Яблучанский// Семейна медицина. – 2015. - №3(59). – С. 148-151. *(Здобувачем було здійснено обстеження хворих, аналіз отриманого матеріалу. Здобувачем самостійно встановлені особливості показників кровообігу через півроку після умплантації ЕКС, стаття підготовлена до друку).*

3. Maltseva M.S. The QTc interval duration class and clinical features of patients with pacemakers in the acute postoperative period / M.S. Maltseva, D.E. Volkov, D.A. Lopin, I.V. Soldatenko // The Journal of Kharkiv V. N. Karazin` National University, Series «Medicine». – 2013. – Issue 25, № 1044. – P. 29–36. *(Здобувачем самостійно були досліджені клінічні особливості у пацієнтів після імплантації ЕКС, підготовлено статтю до друку).*
4. Maltseva M.S. Importance of QTc interval duration in pacing parameters optimization and therapeutic management of the patients with permanent cardiac pacing/ M. S. Maltseva, D. E. Volkov// The Journal of Kharkiv V. N. Karazin` National University, Series «Medicine». - № 1108. – 2014. – P. 50-73. *(Здобувачем виявлена актуальність вимірювання інтервалу QTc у пацієнтів з ЕКС і необхідність подальшого вивчення теми).*
5. Gavrilyuk O.V. Clinical case of persistant atrial flutter in patient with comorbid pathology/ O. V. Gavrilyuk, Y. Y. Boeva, I. Ch. Anyasi, M. S. Maltseva, D. E. Volkov// The Journal of Kharkiv V. N. Karazin` National University, Series «Medicine». - № 1090. – 2013. – P. 66-70. *(Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження пацієнта, призначено лікування).*
6. Maltseva M.S. Class of QTc interval duration and clinical features of patients in six months after pacemakers implantation/ M.S. Maltseva, N.I. Yabluchanskiy, D.E. Volkov, D.A. Lopin// Eastern European Scientific Journal. – №4. – 2014. – P. 23-29. *(Здобувачем було здійснено обстеження хворих, самостійно встановлені клінічні особливості в залежності від тривалості інтервалу QTc, стаття підготовлена до друку).*
7. Maltseva M.S. Functional parameters of blood circulation in patients during first six months of wright ventricular pacing in QTc interval duration classes / M. S. Maltseva, D. E. Volkov, D.A. Lopin, N.I. Yabluchanskiy // The Journal of Kharkiv V. N. Karazin` National University, Series «Medicine».– 2014. - Issue 28, № 1141. – P. 17 - 22. *(Здобувач самостійно висвітив актуальність проблеми, здійснював обстеження хворих, аналіз отриманого матеріалу).*
8. Maltseva M.S. QTc interval duration class and medical support effectiveness of patience in first year after pacemaker implantation / M.S. Maltseva// Yale Journal of Science and Education. – №1(9). – 2015. – P. 552-558.
9. Maltseva M.S. QTc interval duration class and stimulation parameters in patience in first six months after pacemaker implantation / M.S. Maltseva// The Journal of Kharkiv V. N. Karazin` National University, Series «Medicine».– 2015. - Issue 29. – P. 39-45.
10. Мальцева М.С. Класс продолжительности корригированного интервала QTc и клинические особенности пациентов с постоянной электрокардиостимуляцией / М.С. Мальцева // Український кардіологічний журнал. Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України (Київ, 18–20 вересня 2013 р.). – 2013. – № 4 додатковий. – С. 183-184. Тезиси.

11. Мальцева М.С. Функциональные показатели кровообращения у пациентов с кардиоресинхронизирующей терапией в первые полгода после имплантации ЭКС в классах продолжительности интервала QTc/ М.С. Мальцева// Український науково-медичний журнал. - № 4 (83). – 2014. – С. 115. Тезиси.
12. Мальцева М.С. Класс продолжительности интервала QTc и функциональные показатели кровообращения у пациентов с одно- и двухкамерной стимуляцией в первые полгода после имплантации ЭКС/ М.С. Мальцева// Український кардіологічний журнал. Матеріали XV національного конгресу кардіологів України, Київ, 23-25 вересня 2014 р. – Додаток 4. – 2014. – С. 113. Тези.
13. Мальцева М.С. Класс продолжительности интервала QTc и особенности медикаментозной терапии в остром послеоперационном периоде после имплантации электрокардиостимулятора / М.С. Мальцева, Д.Е. Волков, Д.А. Лопин, Н.И. Яблучанский // Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів. Матеріали науково-практичної конференції 6 листопада 2014. М. Харків – С. 229. Тези. *(Здобувач здійснював обстеження хворих, призначення лікування, аналіз отриманого матеріалу. Здобувачем самостійно встановлені особливості медикаментозної терапії в залежності від тривалості інтервалу QTc).*
14. Мальцева М.С. Класс продолжительности интервала QTc и функциональные показатели кровообращения у пациентов в первый год после имплантации ЭКС/ М.С. Мальцева // Щорічні терапевтичні читання: від дослідження до реалій клінічної практики XXI століття. Матеріали науково-практичної конференції 23-24 квітня 2015. М. Харків – С. 191. Тези.
15. Мальцева М.С. Продолжительность интервала QTc и необходимость медикаментозной поддержки пациентов в первый год после имплантации электрокардиостимулятора/ М.С. Мальцева, Д.Е. Волков, Д.А. Лопин, Н.И. Яблучанский // Аритмология. Матеріали V Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України 19-20 травня 2015. М. Київ. - №2(14) – С. 58. Тези. *(Здобувач самостійно було проведено клінічне обстеження пацієнтів, призначено лікування, проведений статистичний аналіз отриманих даних).*

АНОТАЦІЯ

Мальцева М.С. Прогностичне значення тривалості інтервалу QTc у медикаментозному менеджменті пацієнтів після імплантації електрокардіостимуляторів і кардіоресинхронізуючих пристроїв. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія. - Харківський національний медичний університет МОЗ України. - Харків, 2015.

Вивчене прогностичне значення тривалості інтервалу QTc в контролі, програмуванні та медикаментозному менеджменті пацієнтів з електрокардіостимуляторами і кардіоресинхронізуючими пристроями.

Встановлено, що стимуляція може як подовжувати, переважно для одно- і двокамерних електрокардіостимуляторів, так і скорочувати, переважно для кардіоресинхронізуючих пристроїв, тривалість інтервалу QTc.

Виявлено, що подовження тривалості інтервалу QTc з імплантацією електрокардіостимуляторів і кардіоресинхронізуючих пристроїв на різних етапах асоціюється з більшою частотою та більш важкими формами кардіоваскулярних захворювань та синдромів, гіршою динамікою функціональних показників кровообігу та параметрів стимуляції.

Показано, що електрокардіостимуляція і кардіоресинхронізуюча терапія не скасовують, але модифікують частоти призначення та дози ряду медикаментозних препаратів з урахуванням, в числі інших факторів, тривалості інтервалу QTc.

Доведено, що прогностично значущими критеріями ефективності контролю та медикаментозного менеджменту пацієнтів після імплантації ЕКС з фізіологічною тривалістю інтервалу QTc є ФК ХСН, дози антикоагулянтів і антиагрегантів, блокаторів бета-адренорецепторів, з подовженою тривалістю інтервалу QTc - ступені АГ, частки ТП / ФП і ШТ, ФК ХСН, тривалість інтервалу QTc, КДО, дози антикоагулянтів і антиагрегантів, аміодарону, блокаторів бета-адренорецепторів, статинів

Ключові слова: тривалість інтервалу QTc, подовження інтервалу QTc, електрокардіостимуляція, кардіоресинхронізуюча терапія, медикаментозна терапія.

АННОТАЦИЯ

Мальцева М.С. Прогностическое значение продолжительности интервала QTc в медикаментозном менеджменте пациентов после имплантации электрокардиостимуляторов и кардиоресинхронизирующих устройств. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. - Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины. - Харьков, 2015.

Изучено прогностическое значение продолжительности интервала QTc в контроле, программировании и медикаментозное менеджменте пациентов с электрокардиостимуляторами и кардиоресинхронизирующими устройствами.

161 пациента в возрасте 68 ± 13 (р (M \pm sd)) (89 мужчин и 72 женщины) с имплантированными ЭКС с 2008 до 2014 года, стимуляция в режимах: DDD (49

пациентов), DDDR (28 пациентов), VVI (31 пациент), VVIR (19 пациентов), CRT (34 пациента). Критерием включения было наличие постоянного имплантированного ЭКС с желудочковой стимуляцией и CRT. Из исследования исключались пациенты в возрасте менее 40 лет, с наличием сопутствующей стабильной стенокардии IV функциональных классов, хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса и/или III стадии до имплантации ЭКС, со стимуляцией правого желудочка (ПЖ) и/или левого желудочка (ЛЖ) менее 50% на протяжении года наблюдения. Изучали клинические особенности пациентов, функциональные показатели кровообращения: систолическое и диастолическое артериальное давление, показатели электрокардиографии - частота сердечных сокращений, продолжительность интервала QTc и комплекса QRS, показатели эхокардиографии - конечно-систолический и конечно-диастолический объемы, фракция выброса левого желудочка, толщина задней стенки левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, масса миокарда левого желудочка, передне-задний размер левого предсердия, правого предсердия и правого желудочка.

Были выделены 3 класса продолжительности интервалов QTc стимулированных комплексов пациентов с ЭКС: 1 – нормальный (в физиологическом диапазоне значений) - 320-439 мс, 2 – (квалифицированный) удлиненный QTc - >440 мс и 3 – (квалифицированный) укороченный QTc - <320 мс. В классах продолжительности интервала QTc выделялись группы режимов DDD/DDDR, VVI/VVIR и CRT стимуляции.

Установлено, что стимуляция может как удлинять, преимущественно для одно- и двухкамерных электрокардиостимуляторов, так и укорачивать, преимущественно для кардиоресинхронизирующих устройств, продолжительность интервала QTc.

Обнаружено, что увеличение продолжительности интервала QTc с имплантацией электрокардиостимуляторов и кардиоресинхронизирующих устройств на различных этапах ассоциируется с большей частотой хронической ишемической болезни сердца, фибрилляция предсердий, хронической сердечной недостаточности, большими степенями артериальной гипертензии, стадиями и функциональными классами хронической сердечной недостаточности, увеличением продолжительности комплекса QRS, увеличением систолического артериального давления, отсутствием динамики и даже увеличением конечно-систолического и конечного диастолического объемов, большими частотой трепетания и фибрилляция предсердий, желудочковых тахикардий, большими значениями импеданса и амплитуды стимулов, атриовентрикулярных задержек.

Показано, что пациенты с увеличением продолжительности интервала QTc в остром периоде после имплантации электрокардиостимуляторов требуют более частого назначения антикоагулянтов, антиагрегантов и блокаторов бета-блокаторы, в отдаленном периоде - ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, статинов, больших доз антагонистов альдостерона и блокаторов бета-адренорецепторов, и после кардиоресинхронизирующих устройств - больших частот назначение антиагрегантов,

статинов, амиодарона, мочегонных препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II и нарастающих доз блокаторов бета-адренорецепторов. Электрокардиостимуляция и кардиоресинхронизирующая терапия не отменяют, но модифицируют медикаментозную терапию с учетом, в числе других факторов, длительности интервала QTc.

Доказано, что прогностически значимыми критериями эффективности контроля и медикаментозного менеджмента пациентов после имплантации ЭКС с физиологической продолжительностью интервала QTc является ФК ХСН, дозы антикоагулянтов и антиагрегантов, блокаторов бета-адренорецепторов, с удлинённой продолжительностью интервала QTc - степени АГ, доли ТП/ФП и ЖТ, ФК ХСН, продолжительность интервала QTc, КДО, дозы антикоагулянтов и антиагрегантов, амиодарона, блокаторов бета-адренорецепторов, статинов.

Ключевые слова: продолжительность интервала QTc, удлинение интервала QTc, электрокардиостимуляция, кардиоресинхронизирующая терапия, медикаментозная терапия.

SUMMARY

Maltseva M.S. Prognostic significance of QTc interval duration in drug management of patients after pacemaker and cardiac resynchronisation therapy implantation. - The manuscript.

Thesis for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.11 - cardiology. - Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine. - Kharkiv, 2015.

Prognostic significance of QTc interval duration in the control, programming, and medical management of patients with pacemakers and cardiac resynchronisation devices is studied.

It was found, that stimulation can both lengthen, mainly for single and dual-chamber pacemakers, and shortened, mainly for cardiac resynchronisation devices, the QTc interval duration.

It was established, that prolonged QTc interval duration after pacemaker and cardiac resynchronisation implantation at various stages associated with greater frequency and more severe cardiovascular disease and syndromes, worse dynamics of functional parameters of blood circulation and stimulation parameters.

It has been shown that cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy has not been canceled, but modifying drug therapy, taking into account, among other factors, QTc interval duration.

It has been proved that prognostically significant criteria for effective control and drug management of patients after pacemaker implantation with physiological QTc interval duration is chronic heart failure functional classes, doses of anticoagulants and antiplatelet agents, beta-blockers, with a long QTc interval duration – degree of hypertension, the proportion of atrial flutter, atrial fibrillation and ventricle tachycardia, chronic heart failure

functional classes, QTc interval duration, end-diastolic volume, doses of anticoagulants and antiplatelet agents, amiodarone, beta-blockers, statins.

Keywords: QTc interval duration, QTc interval prolongation, cardiac pacing, cardiac resynchronization therapy, drug therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

CRT - кардіоресинхронізуюча терапія
МН - показник психологічного здоров'я якості життя
РН - показник фізичного здоров'я якості життя
QTc - коригований інтервал QT
АГ - артеріальна гіпертензія
АПФ - ангіотензинперетворюючий фермент
БРА - блокатори рецепторів ангіотензину II
ГМГ КоА - гідроксиметилглутарил коензиму А
ДАТ - діастолічний артеріальний тиск
ЕКС - електрокардіостимуляція
ЕхоКГ - ехокардіографія
ЗС ЛШ - задня стінка лівого шлуночку
ЛП - ліве передсердя
ЛШ - лівий шлуночок
КДО - кінцево-діастолічний об'єм
КСО - кінцево-сістолічний об'єм
МШП - міжшлуночкова перетинка
ММЛШ - маса міокарду лівого шлуночка
ПКС - постінфарктний кардіосклероз
ПП - праве передсердя
ПШ - правий шлуночок
САТ - сістолічний артеріальний тиск
ТП - тріпотіння передсердь
ФВ - фракція викиду
ФК - функціональний клас
ФП - фібриляція передсердь
ХСН - хронічна серцева недостатність
ХІХС - хронічна ішемічна хвороба серця
ЦД - цукровий діабет
ЧСС - частота серцевих скорочень
ШТ - шлуночкова тахікардія