

Влияние медикаментозной терапии на частоту мотивированного срабатывания имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора

A. TIROKE, O.N. GANEEVA

Effect of Drug Therapy on Frequency of Adequate Discharges of Implanted Cardioverter Defibrillator

A.TIROKE, O.N.GANEEVA

Клиника кардиологии Кильского университета, Германия; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Целью работы было изучение влияния сопутствующей медикаментозной антиаритмической терапии на частоту мотивированного срабатывания имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора. Исследуемую группу составили 149 пациентов. Анализировались результаты применения амиодарона, соталола, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция. Установлено, что амиодарон и соталол достоверно снижают частоту возникновения угрожающих жизни нарушений ритма и срабатывания кардиовертера-дефибриллятора ($p=0,018$ и $p=0,028$ соответственно); блокаторы β -адренорецепторов или препараты из группы антагонистов кальция не оказывают достоверного влияния на частоту разрядов; применение перечисленных антиаритмических препаратов не приводит к существенной модификации желудочковой тахикардии, препятствующей ее распознаванию. Результаты исследования могут быть использованы при разработке рекомендаций по назначению медикаментозной антиаритмической терапии пациентам с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами.

Ключевые слова: имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, желудочковые тахикардии, угрожающие жизни нарушения ритма.

Effect of concomitant antiarrhythmic therapy (amiodarone, sotalol, β -adrenoblockers, calcium antagonists) on frequency of adequate discharges of implantable cardioverter defibrillators was studied in 149 patients. Amiodarone and sotalol significantly decreased frequency of life threatening arrhythmias ($p=0.018$) and defibrillator discharges ($p=0.028$). β -blockers and calcium antagonists did not affect significantly frequency of discharges. None of the antiarrhythmic drugs caused modification of ventricular tachycardia sufficient to prevent its recognition. These results can be utilized in recommendations of antiarrhythmic drug therapy in patients with implanted cardioverter defibrillators.

Key words: implantable cardioverter defibrillator; ventricular tachyarrhythmias, life threatening.

Kardiologia 2003;6:54–58

Проблема внезапной сердечной смерти (ВС) — одна из ведущих в кардиологии. Только в США ежегодно по этой причине умирает свыше 400 тыс. человек [1]. Вероятность пережить ВС сегодня, несмотря на улучшение деятельности службы скорой помощи, даже в странах с высоким уровнем медицинского обслуживания очень низка. Кроме того, только у 20–25% успешно реанимированных пациентов не остается значительных неврологических нарушений [2]. В течение двух лет у 35–50% [3] пациентов, перенесших ВС, наблюдаются повторные ее эпизоды. Большинство случаев ВС связаны с развитием желудочковой тахикардии (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ). Предотвращение возникновения и развития этих угрожающих жизни нарушений ритма (ЖНР) является одним из путей снижения частоты ВС.

Наиболее радикальное направление в лечении ЖНР — имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КД). Пациенты с КД нуждаются в регулярном (не реже 1 раза в 3 мес) амбулаторном контроле с участием врача-электрофизиолога. При этом одним из важных вопросов является назначение медика-

ментозной антиаритмической терапии данной категории пациентов.

Несмотря на то что после имплантации КД достаточно часто (в 49–69% случаев) [2, 4] назначается медикаментозная терапия, до сих пор нет общепризнанной точки зрения и не разработаны рекомендации по назначению антиаритмических препаратов таким больным. Обычно они назначаются эмпирически.

Медикаментозная терапия может оказывать и положительное, так и отрицательное влияние [2, 4, 13]. С одной стороны, это снижает частоту разрядов КД путем уменьшения частоты ЖТ(ФЖ) или предотвращения их в короткие приступы ЖТ, которые требуют КД-терапии; уменьшение количества случаев возникновения суправентрикулярной тахикардии (СВТ) возможным ошибочным (немотивированным) разрядом дефибриллятора; снижение ЧСС во время приступа суправентрикулярной тахикардии путем замедления атриовентрикулярного проведения и предотвращение распознавания данной тахикардии как желудочковой с последующим немотивированным разрядом КД; снижение частоты ошибочных разрядов при синусовой тахикардии (нагрузкой и без тахикардии); снижение ЧСС во время эпизода ЖТ, что может потребовать менее «агрессивной» терапии и увеличить эффективность антиадренергической стимуляции (АТС).

жение порога дефибрилляции; улучшение качества жизни. В то же время возможны: возрастание частоты разрядов КД из-за проаритмического действия антиаритмических препаратов и возникновения новых аритмий (в частности, *torsade de pointes*) или превращения кратких эпизодов ЖТ в длительные; замедление желудочковой тахикардии, что препятствует ее распознаванию; модификация ЖТ, что может сделать АТС эффективной; изменение морфологии комплекса QRS, что может нарушить распознавание аритмии, вызвать увеличение порога дефибрилляции.

Подобное двоякое влияние медикаментозной терапии обуславливает необходимость проведения исследований по установлению достоверных воздействий антиаритмических препаратов на различные аспекты проблемы и разработки обоснованных рекомендаций к назначению.

От частоты разрядов дефибриллятора во многом зависит прежде всего качество жизни пациентов с имплантированными КД. Показано [4, 5], что возникновение более трех эпизодов ЖНР в течение 1 года, связанных с помощью разряда КД, значительно снижает качество жизни пациентов, нарушает их социальную адаптацию, способствует возникновению психологического дистресса [6, 7]. Это связано с тем, что возникновение ЖНР, как правило, влечет за собой опасные состояния, а также замечаемые окружающими эффекты шоковой терапии КД. Пациенты, переживающие их, боятся новых нарушений ритма. Кроме того, от частоты срабатывания дефибриллятора зависит срок жизни батареи, а значит, и самого устройства — КД, а это влияет на частоту операций по замене дефибриллятора (значит, и на риск возникновения периперационных осложнений) и стоимость лечения таких пациентов.

В ходе работы явилась оценка влияния медикаментозной терапии на частоту срабатывания КД.

В данной работе исследованы только случаи мотивированного срабатывания КД. Мотивированной называлась электротерапия КД, вызванная возникновением ЖНР. Во всех других случаях терапия является немотивированной. Успешное купирование аритмии считалось эффективным воздействием КД.

Материал и методы

В исследование включены пациенты, которым были имплантированы КД в клинике кардиологии Кильского университета с 1995 г. по декабрь 2000 г. и которые имели регулярный контроль в амбулатории этой клиники. Всего в исследование вошли 149 пациентов. В начале периода наблюдения был момент первой имплантации КД, концом наблюдения — одно из следующих событий: а) смерть; б) операция трансплантации сердца; в) смена места жительства со сменой места регулярного амбулаторного контроля.

Все пациенты не реже 1 раза в 3 мес проходили регулярный амбулаторный телеметрический контроль, которого проверялись адекватность и эффективность функции КД, устанавливались количество и характеристики зарегистрированных эпизодов желудочковой аритмии, тестировался статус батареи.

В соответствии с целью исследования и решаемыми задачами было установлено и проанализировано коли-

чество мотивированных разрядов дефибриллятора, их вид (АТС или собственно дефибрилляция) и их эффективность на фоне приема каждого конкретного антиаритмического препарата.

При оценке мотивированности проведенной терапии КД принимались во внимание сопроводительные записи, оценивались характеристики представленной внутрисердечной ЭКГ: конфигурация для биполярных отведений — “скачок” (*onset*) ЧСС в начале тахикардии, стабильность интервалов между сокращениями, эффективность терапии, связь с анамнестическими характеристиками аритмии.

При решении поставленной в исследовании задачи важен вопрос об обоснованном использовании математико-статистического аппарата. Нескорректированность простого сравнения частоты электротерапии на фоне медикамента и без него обуславливается неоднородностью выборок. Очевидно, что пациенты, принимающие антиаритмические препараты, представляют, по мнению врача, группу повышенного риска в плане частоты развития ЖНР (частого использования КД-терапии). Выборку составили больные, которым производились смена терапии, ее назначение или отмена в течение периода наблюдения. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

Такой подход к формированию выборок обеспечил возможность проведения интраиндивидуального сравнения частоты возникновения ЖНР. Такое сравнение является оптимальным, так как все клинические характеристики (пол, нозология, характер нарушения ритма, фракция выброса и т.д.) идентичны. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью парного теста Вилкоксона, который используется для выявления интраиндивидуальных различий при действии на одну и ту же выборку различных условий.

Результаты исследования

Группы пациентов формировались в зависимости от назначенных препаратов. В 1-й группе исследовалось влияние амиодарона на частоту возникновения ЖНР у больных с имплантированными КД. После достижения насыщения амиодарон назначался в дозе 200 мг/сут. Снижение частоты исследуемых эпизодов на фоне приема амиодарона показано на рис. 1.

Установлено, что назначение амиодарона достоверно снижает частоту возникновения ЖНР и срабатывания КД ($p=0,018$). При этом ни у одного пациента не было выявлено проаритмогенного действия этого препарата. У 50% пациентов после назначения амиодарона вообще не было зарегистрировано ни одного эпизода ЖНР, причем у некоторых из них до применения этого антиаритмического препарата отмечались десятки (до 30) эпизодов в год. Максимальная частота адекватных срабатываний КД на фоне применения амиодарона составила 6 эпизодов в год.

Во 2-й группе анализировалось влияние соталола, который назначался в дозе 160–320 мг/сут. Снижение частоты возникновения ЖНР при использовании соталола отражено на рис. 2. В результате статистической обработки данных установлено, что эффект приема соталола статистически достоверен ($p=0,028$). В этом случае у 67% пациентов перестали возникать ЖНР. У 1 пациента удалось добиться полного исчезновения

Таблица. Клиническая характеристика пациентов

Характеристика	Значение
Возраст, годы	61,7±8,4
Пол:	
мужчины	46
женщины	4
Продолжительность наблюдения, дни	1047,7±662,8
Основное заболевание (n):	
ИБС	38
ДКМП	7
другие	5
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA (n):	
I	6
II	23
III	19
IV	2
Фракция выброса левого желудочка (данные контрастной вентрикулографии), %	0,40±0,11
Инфаркт миокарда в анамнезе (n)	
был	36
не было	14
Реваскуляризация в анамнезе (n):	
производилась	19
не производилась	31
Клиническая манифестация (n):	
ВС	15
ЖТ	35
Индукцированное нарушение ритма во время электрофизиологического исследования (n):	
нет нарушений	4
ЖТ	26
ФЖ	5
исследование не проводилось	15

Примечание. ДКМП — дилатационная кардиомиопатия.

эпизодов ЖТ и ФЖ, хотя в предыдущий год у него было зарегистрировано 139 подобных эпизодов. Максимально на фоне приема соталола у 1 пациента отмечались 24 эпизода в год, у него же до назначения антиаритмического препарата возникали 103 эпизода ЖНР в год.

Следующие две группы пациентов получали блокаторы β-адренорецепторов или препараты из группы антагонистов кальция (другие группы медикаментов, в частности антиаритмические препараты I класса, данной категории больных не назначались). В этих группах больные принимали разные препараты указанных классов в разных дозах. Установлено, что эти

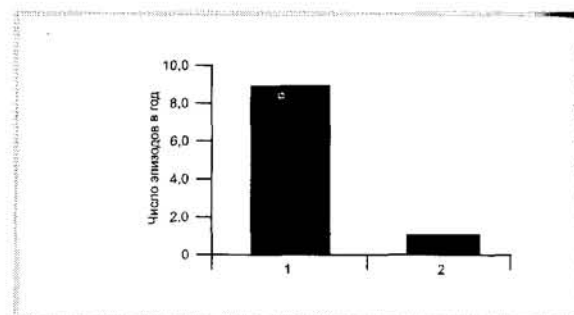


Рис. 1. Снижение частоты возникновения ЖНР на фоне приема амиодарона. 1 — без антиаритмических препаратов, 2 — на фоне приема амиодарона.

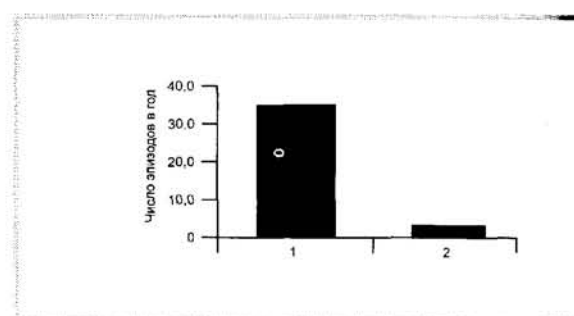


Рис. 2. Снижение частоты возникновения ЖНР на фоне приема соталолола. 1 — без антиаритмических препаратов, 2 — на фоне приема соталолола.

две группы препаратов не оказывают достоверного влияния на частоту разрядов. Кроме того, у 2 пациентов, получавших β-адреноблокаторы, было отмечено проаритмогенное действие (у одного пациента частота эпизодов возросла с 0 до 7 случаев в год, у другого — с 0 до 1). Среди больных, получавших антиаритмические препараты IV класса, такое отрицательное влияние также было зарегистрировано у 2 пациентов (с 4 до 9 и с 1 до 4 эпизодов в год). Во всех 4 случаях, разумеется, можно говорить лишь о тенденции.

Следует отметить, что в среднем у пациентов с имплантированными КД не наблюдается столь частого возникновения эпизодов ЖНР, как может показаться при рассмотрении приведенных выше данных. Так, более половины всех больных вообще не имели ЖНР, между тем в данной работе речь идет о пациентах с повышенным риском развития частых эпизодов аритмии и электротерапии КД.

На фоне применения антиаритмических препаратов не было установлено случаев модификации ЖТ, препятствующей ее распознаванию.

Обсуждение

На этапе послеоперационного ведения пациентов с имплантированными КД часто возникает вопрос о необходимости и обоснованности назначения или продолжения применения антиаритмической медикаментозной терапии [14—21]. В каждом конкретном случае принимается индивидуальное для больного решение. Однако на основании полученных выше данных можно дать несколько рекомендаций по этому вопросу.

Непосредственно после операции или в раннем послеоперационном периоде желательно воздержаться от назначения медикаментозной терапии или отменить прием предшествующих антиаритмических препаратов. Это положение продиктовано несколькими моментами. В первых, КД надежно защищает пациента от развития ИБС, и если до операции медикаментозная поддержка была жизненно необходима, то после имплантации такая необходимость исчезла [22—24] и стало возможным ведение пациентов без медикаментов (напомним, что более чем у половины всех наших больных с имплантацией КД не было зарегистрировано ЖНР). Во-вторых, этим предупреждается развитие побочных эффектов медикаментозной антиаритмической терапии. В третьих, отмена препарата может привести к изменению ряда параметров [25—29] (в частности, порога дефибриляции). Тест по определению эффективности работы КД, который повторно проводится на 7—10-й день после операции, позволит не пропустить эти изменения. После первого мотивированного срабатывания КД необходимо еще раз обсудить вопрос о назначении медикаментозной терапии. При этом следует учитывать активное отношение пациента к данному эпизоду. Как правило, пациенты не испытывают болевых ощущений в момент электротерапии, так как АТС всегда болезненна, а электрошок возникает в период бессознательного или близкого к этому состояния пациента ("гемодинамическая анестезия"). Однако иногда мотивированная терапия КД очень болезненна, особенно при астеническом телосложении пациента и раннем в первые секунды после возникновения сознания. В такой ситуации у пациентов возможно возникновение непреодолимого страха перед новыми эпи-

зодами ЖНР с последующей шоковой электротерапией, сопровождающейся болевыми ощущениями. Кроме того, необходимо учитывать социальный статус пациента, его профессию. Как правило, после имплантации КД пациенты находятся на инвалидности и не работают, к моменту имплантации КД большинство из них уже достигли пенсионного возраста. Однако часть пациентов продолжают трудовую деятельность, не связанную с риском для сотрудников и производства. Возникающие эпизоды аритмии замечаются окружающими, пугают их, снижают социальную адаптацию пациентов. В таких случаях также возможно назначение медикаментов.

Часто возникающие эпизоды ЖНР — главное показание к назначению антиаритмических средств [30—34]. Препаратами выбора в данной ситуации являются амиодарон и соталол. Другие препараты могут быть рекомендованы по усмотрению врача (например, β -блокаторы у пациентов с ИБС, артериальной гипертензией и т.д.). Необходимо, однако, иметь в виду, что они не будут достоверно снижать частоту возникновения ЖНР.

Выводы

1. Амиодарон достоверно снижает частоту возникновения желудочковых нарушений ритма и срабатывания кардиовертера-дефибриллятора. Сходный эффект дает соталол.
2. Блокаторы β -адренорецепторов или препараты из группы антагонистов кальция не оказывают достоверного влияния на частоту разрядов.
3. Применение антиаритмических препаратов не приводит к существенной модификации желудочковой тахикардии, препятствующей ее распознаванию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ingada R. Role of molecular biology in identifying individuals at risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 2000;86:Suppl:28K—33K.
2. Wietholt D., Ulbricht L., Güller H. *Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren*. Stuttgart—New York: Georg Thieme Verlag 1997;280.
3. Mason J. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993;329:452—58.
4. Leger R. Effects of antiarrhythmic medication on implantable cardioverter-defibrillator function. *Am J Cardiol* 2000;85:1481—85.
5. Mer D.V., Schron E.B., Yao Q. et al. and the AVID Investigators. Defibrillator shocks and self-perceived of life in the antiarrhythmic versus implantable defibrillator (AVID) trial (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:153A.
6. Wess S., Todaro J., Urizar G. et al. Assessing the psychosocial impact of the ICD: a national survey of implantable cardioverter defibrillator health care providers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;6:939—45.
7. Kuck J. for the Electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993;329:445—451.
8. Kuck P., Page R., Hamdan M. Management of ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:3:621—630.
9. Tiroke A., Hohnloser S., Williams J. et al. for the d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. *N Engl J Med* 1999;340:1855—1862.
10. Farre J., Cabrera J., Romero J., Rubin J. Therapeutic decision tree for patients with sustained ventricular tachyarrhythmias or aborted cardiac arrest: a critical review of the antiarrhythmics versus implantable defibrillator trial and the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Am J Cardiol* 2000;86:Suppl:44K—51K.
11. Cairns J.A., Connolly S.J., Robin R., Gent M. for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997;349:675—682.
12. Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell B. et al. and the CAST Investigators. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. *N Engl J Med* 1991;324:781—788.
13. Julian D.C., Camm A.J., Frangin G. et al. for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigator. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667—674.
14. Navarro-Lopez F., Cosin J., Marrugat J. et al. for the SSSD investigators. Spanish Study on Sudden Death. Comparison of the effects of amiodarone versus metoprolol on the frequency of ventricular arrhythmias and on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72:1243—1248.

15. Pfisterer M., Kiowski W., Burckhardt D. et al. BASIS — Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival. Beneficial effect of amiodarone on cardiac mortality in patients with asymptomatic complex ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction and preserved but not impaired left ventricular function. *Am J Cardiol* 1992;69:1399—1402.
16. Ceremuzynski L., Kleczar E., Krzeminska-Pacula M. et al. PAT — Polish Amiodarone Trial. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1056—1062.
17. The Diamion Study Group, Denmark DIAMOND — The Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide. Dofetilide in patients with left ventricular dysfunction and either heart failure or acute myocardial infarction: rationale, design, and patient characteristics of the DIAMOND studies. *Clin Cardiol* 1997;20:704—710.
18. β -Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: mortality results. *JAMA* 1982;247:1707—1714.
19. Doval H.C., Nul D.R., Grancelli H.O. et al. for Grupo de Estudio de la Sobrevivencia en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GASICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994;344:493—498.
20. Parker M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. for the U.S. Carvediol Heart Failure Trials (USCHF) Group. The effect of carvediol on morbidity and mortality in patient with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349—1355.
21. Seibl K., Hauer B., Schwick N. et al. Comparison of Metoprolol and Sotalol in preventing ventricular tachyarrhythmias after the implantation of a cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 1998;82:744—748.
22. Camm A.J., de Ruyter H., Friedman P.L. et al. for the SWORD investigators Survival with Oral d-sotalol. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996;348:7—12.
23. Slight S.N., Fletcher R.D., Ficher S.G. et al. for the Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure (CHF-STAT). Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995;333:77—82.
24. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Z Kardiol* 2000;89:126—135.
25. Pelosi F.Jr., Oran H., Kim M.N. et al. Effect of chronic amiodarone therapy on defibrillation energy requirements in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:736—740.
26. Krol R.B., Saksena S., Prakash A. Interaction of antiarrhythmic drugs with implantable defibrillator therapy for atrial and ventricular tachyarrhythmias. *Curr Cardiol Rep* 1999;1:282—288.
27. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576—1583.
28. Werner E., Hauer R., van Capelle F. et al. Randomised study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995;91:2195—2203.
29. Myerburg R., Castellanos A. Clinical trials of implantable defibrillators. *N Engl J Med* 1997;337:1621—1623.
30. Pinski S.L., Yao Q., Epstein A.E. et al. Determinants of outcome in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) study registry. *Am Heart J* 2000;139:804—813.
31. Moss A., Hall J., Cannom D. et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1999;335:1933—1940.
32. Raviele A., Bongiorni M.G., Brignole M. et al. Which strategy is "Best" after myocardial infarction? The Beta-Blocker strategy plus implantable cardioverter defibrillator trial: rationale and study design. *Am J Cardiol* 1999;83:104D—111D.
33. Steinbeck G., Andresen D., Bach P. et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992;327:987—992.
34. Ahmad M., Bloomstein L., Roelke M. et al. Patients' attitudes toward implanted defibrillator shocks. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:934—938.

Поступила 20.09.02