

Рубрика: кардиостимуляция

© В.Н. СМІРНОВ, И.Н. СТАРОВЕРОВ, А.Н. ГРИДИН, 2022

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2022

УДК 615.21/.26:616.12-008.318-085.8410

DOI: 10.15275/annaritmol.2022.2.5

**ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА
НА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА В УСЛОВИЯХ
ПОСТОЯННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ***Тип статьи: оригинальная статья***В.Н. Смирнов, И.Н. Староверов, А.Н. Гридин**ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Революционная, 5, Ярославль, 150000, Российская ФедерацияСмирнов Василий Николаевич, аспирант, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-3314-0486,
e-mail: osiber82@gmail.comСтароверов Илья Николаевич, доктор мед. наук, заведующий кафедрой; orcid.org/0000-0001-9855-9467
Гридин Александр Николаевич, канд. мед. наук, заведующий отделением; orcid.org/0000-0002-5087-7463

Введение. В настоящее время в мире за один год имплантируется около 1 млн электрокардиостимуляторов (ЭКС). Двухкамерные ЭКС считаются наиболее физиологичными, так как они позволяют сохранить предсердно-желудочковую синхронизацию постоянно.

Остается до конца неразрешенным вопрос о влиянии постоянной электрокардиостимуляции, бета-адреноблокаторов и антиаритмических препаратов на электрофизиологические свойства сердца, а степень влияния препарата триметазидина дигидрохлорида на активность синусового узла практически не освещена в мировой литературе.

Цель исследования — изучение влияния триметазидина дигидрохлорида на активность синусового узла в условиях постоянной электрокардиостимуляции в различных режимах и определение влияния ЭКС на активность синусового узла.

Материал и методы. Оценка электрофизиологических свойств проводящей системы сердца выполняли по частоте сокращений предсердий, количеству собственных предсердных сокращений при поступлении по данным электрокардиограммы, через 24–48 ч после имплантации ЭКС, через 6–8 ч после приема триметазидина дигидрохлорида, через 30, 90, 180 дней приема препарата и через 30 дней после отмены исследуемого препарата. Были исследованы 100 пациентов.

Для сравнения эффективности действия триметазидина дигидрохлорида на активность синоатриального узла все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю — без терапии сопутствующих заболеваний (бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты), но получающие исследуемый препарат (38 (38%) пациентов); 2-ю — с терапией сопутствующих заболеваний (бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты) и получающие также исследуемый препарат (62 (62%) пациента).

Результаты. Получены следующие результаты — триметазидина дигидрохлорид улучшает электрофизиологические свойства синоатриального узла в 1-й группе. Суммарная прибавка в частоте предсердных сокращений составляет 3,04% ($p = 0,022570210$). Во 2-й группе улучшений не выявлено, но стоит отметить, что исследуемый препарат уменьшает отрицательное влияние бета-адреноблокаторов и антиаритмических препаратов, так как после его отмены, спустя 180 дней приема, выявлено снижение средней частоты предсердных сокращений на 2,73% ($p = 0,019969538$), что даже меньше исходного значения при поступлении на 3,42% ($p = 0,02796553$).

Заключение. Триметазидина дигидрохлорид начинает оказывать положительное влияние на активность синусового узла уже через 6–8 ч после приема и своего максимального эффекта достигает спустя 3 нед. Аналогичная картина наблюдается и в отношении среднего количества собственных предсердных комплексов. Электрокардиостимулятор не оказывал влияния на синусовый узел в исследуемый временной промежуток в течение 6 мес.

Ключевые слова: аритмия, электрокардиостимуляция, брадикардия, обменная терапия, синусовый узел

THE EFFECT OF TRIMETAZIDINE DIHYDROCHLORIDE ON THE ELECTROPHYSIOLOGICAL PROPERTIES OF THE SINUATRIAL NODE UNDER CONDITIONS OF CONSTANT ELECTROCARDIOSTIMULATION

V.N. Smirnov, I.N. Staroverov, A.N. Gridin

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, 150000, Russian Federation

Vasily N. Smirnov, Postgraduate Student, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-3314-0486, e-mail: osiber82@gmail.com

Ilya N. Staroverov, Dr. Med. Sci., Chief of Chair; orcid.org/0000-0001-9855-9467

Alexander N. Gridin, Cand. Med. Sci., Head of Department; orcid.org/0000-0002-5087-7463

Introduction. Currently, about one million pacemakers are implanted in the world in one year. Two-chamber pacemakers are considered the most physiological, since they allow you to maintain atrioventricular synchronization constantly.

The question of the effect of constant pacing, B-blockers and antiarrhythmic drugs on the electrophysiological properties of the heart remains unresolved to the end, and the degree of influence of the drug trimetazidine dihydrochloride on the activity of the sinus node is practically not covered in the world literature.

Aim. The aim of the study is to study the effect of trimetazidine dihydrochloride on the activity of the sinus node under conditions of constant pacing in various modes and to determine the effect of pacemaker on the activity of the sinus node.

Material and methods. The electrophysiological properties of the cardiac conduction system were evaluated by the frequency of atrial contractions, by the number of atrial contractions upon admission according to an electrocardiogram, 24–48 hours after implantation of an electrocardiostimulator, 6–8 hours after taking the drug trimetazidine dihydrochloride, 30, 90, 180 days after taking the drug and 30 days after discontinuation of the studied drug. We examined 100 patients.

To compare the effectiveness of the drug trimetazidine dihydrochloride on the activity of the sinoatrial node, all patients were divided into two groups: 1) patients without therapy of concomitant diseases (B-blockers, antiarrhythmic drugs), but receiving the studied drug (38 (38%) patients); 2) patients with concomitant disease therapy (B-blockers, antiarrhythmic drugs) and also receiving the studied drug (62 (62%) patients).

Results. The following results were obtained – exchange therapy improves the electrophysiological properties of the sinoatrial node in the first group. The total increase in the frequency of atrial contractions is 3.04% ($p = 0.022570210$). There were no improvements in the second group, but it is worth noting that exchange therapy reduces the negative effect of B-blockers and antiarrhythmic drugs, since after its cancellation, after 180 days of admission, a decrease in the average frequency of atrial contractions was revealed by 2.73% ($p = 0.019969538$, which is even less than the initial value at admission by 3.42% ($p = 0.02796553$)).

Conclusion. The appointment of trimetazidine dihydrochloride begins to have a positive effect on the activity of the sinus node after 6–8 hours after administration and reaches its maximum effect after 3 weeks. A similar pattern is observed with respect to the average number of own atrial complexes. The pacemaker had no effect on the sinus node in the studied time period for 6 months.

Keywords: arrhythmia, electrocardiostimulation, bradycardia, exchange therapy, sinus node

Введение

Среди нарушений функции синоатриального узла наиболее распространен синдром слабости синусового узла (СССУ) [1, 2]. В подавляющем большинстве случаев СССУ является приобретенным и лишь в редких случаях – врожденным. В его основе лежат дегенеративные изменения в синусопредсердной области, обусловленный различными причинами (ишемической болезнью сердца (ИБС), кардиомиопатией, артериальной гипертензией, метастазированием опухолей, инфекциями и другими) [3].

Есть данные о том, что этим заболеванием в США страдает 0,05% населения, и частота его встречаемости составляет 3 случая на 5000 па-

циентов старше 50 лет [4]. По имеющимся сведениям, у женщин и мужчин диагностируют СССУ одинаково часто [5]. Данная патология может встречаться в любой возрастной группе, включая взрослых, подростков и детей [2, 6, 7].

Появление недостаточности кровообращения при дисфункции синусового узла (декомпенсация кровообращения, по данным В.М. Провоторова и др. [8]) связано со значительным увеличением смертности, за 19,4 мес на 30% [9].

Известно, что фармакологическая терапия брадикардии, вызванной дисфункцией синусового узла, неэффективна. Оптимальным методом лечения является имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) [10]. Но вопрос о влиянии обменной терапии, препарата триметазидина дигидрохлорида, на активность синусо-

сового узла практически не освещен в мировой литературе.

В Российской Федерации ежегодно имплантируют около 50 тыс. антиаритмических устройств [11], и в среднем в стране за год на 8–10% возрастает число имплантаций [12].

Доля двухкамерных ЭКС составляет около 40% [13]. Данный вид стимуляции позволяет сохранить предсердно-желудочковую синхронизацию постоянно. Осуществляется естественная передача импульса от предсердий к желудочкам с искусственным интервалом задержки по аналогии с задержкой распространения возбуждения по атриовентрикулярному (АВ) узлу здорового человека. У пациентов с частотой желудочковой стимуляции более 40% фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) снижается за 12 мес в среднем на 6%. У пациентов с частотой желудочковой стимуляции более 50% число случаев сердечной недостаточности и смерти на 25% больше, чем у пациентов с частотой желудочковой стимуляции менее 50% [12]. Поэтому интервал задержки формируется таким образом, чтобы минимизировать правожелудочковую стимуляцию. Это сохраняет ФВ ЛЖ, снижает риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), увеличивает функциональные возможности пациента и снижает риск развития фибрилляции предсердий (ФП).

В то же время предельное увеличение АВ-задержки ведет к развитию пейсмейкерного синдрома. Ухудшается функция кровообращения, наблюдаются одышка, недостаточная толерантность к физической нагрузке, отмечаются головокружения, синкопальные состояния.

Необходимо отметить, что однокамерная предсердная стимуляция ассоциирована с большей частотой развития пароксизмальной формы ФП при двукратном увеличении частоты реопераций по поводу замен систем электрокардиостимуляции [12].

Многие пациенты, которым имплантирован ЭКС, уже имеют большое количество заболеваний (ИБС, ХСН, аритмии). При всех этих заболеваниях требуется прием препаратов, которые также усугубляют активность собственного синусового узла (бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты и т. д.).

Остается до конца не разрешенным вопрос о влиянии постоянной электрокардиостимуляции на электрофизиологические свойства сердца, в частности на свойства синоатриального узла.

Целью данного исследования является изучение влияния триметазида дигидрохлорида на электрофизиологические свойства синоатриального узла у пациентов с различными нарушениями сердечного ритма и проводимости сердца при постоянной электрокардиостимуляции в разных режимах и изучение влияния ЭКС на активность синусового узла.

Для этого мы оценили влияние постоянной электрокардиостимуляции, бета-адреноблокаторов и антиаритмических препаратов на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца и эффективность принимаемых препаратов по сопутствующей патологии в зависимости от длительности приема обменной терапии.

Материал и методы

В основу исследования включены 100 пациентов с брадисистолическими формами аритмии, которым были имплантированы системы для постоянной электрокардиостимуляции в условиях Ярославской областной клинической больницы в период с 2019 по 2021 г. Всем был назначен исследуемый препарат в дозе 80 мг 1 раз в день утром.

Все пациенты были отобраны на основании следующих критериев:

- возраст 18 лет и старше;
- основное заболевание (СССУ или АВ-блокада с различной степенью проведения);
- первичная имплантация двухкамерного ЭКС;
- имплантация электрода правого желудочка только в межжелудочковую перегородку;
- имплантация электрода правого предсердия только в ушко правого предсердия;
- регистрируемый синусовый ритм на всех этапах исследования;
- отсутствие в анамнезе выраженных кардиальных пороков и вмешательств на открытом сердце;
- приверженность пациентов к адекватной медикаментозной терапии;
- срок наблюдения 6 мес и более.

Критерием стратификации было наличие или отсутствие медикаментозной терапии (в зависимости от сопутствующей патологии), которая могла бы повлиять на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца. Таким образом, были сформированы следующие группы пациентов: 1-я – пациенты без терапии сопутствующих заболеваний (бета-адренобло-

каторы, антиаритмические препараты), но получающие исследуемый препарат (38 (38%) пациентов); 2-я – пациенты с терапией сопутствующих заболеваний (бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты) и получающие также исследуемый препарат (62 (62%) пациента).

Из них 36 (36%) мужского и 64 (64%) женского пола. Средний возраст больных составил от 32 до 94 лет (средний возраст $74,88 \pm 11,85$ года). В исследование были включены пациенты с различными формами синоатриальной (38 (38%) обследуемых) и АВ-блокады (АВ-блокада II степени в постоянной форме у 11 (11%) пациентов, преходящая АВ-блокада II степени у 14 (14%) пациентов, АВ-блокада III степени в постоянной форме у 23 (23%) пациентов, преходящая АВ-блокада III степени у 13 (13%) пациентов и с бинодальной дисфункцией у 2 (2%) пациентов). Известно, что сопутствующие патологии могут значительно повлиять на исход и эффективность лечения основного заболевания, поэтому обследованию пациентов для обнаружения сопутствующих заболеваний уделяли особо пристальное внимание. Большинство пациентов, которые были включены в исследование, имели сопутствующую патологию. Наиболее часто встречались ИБС, гипертоническая болезнь и ХСН. Гипертоническая болезнь встречалась у 94 (94%) пациентов, причем гипертоническая болезнь III стадии – у 92 (92%) пациентов, II стадии – у 2 (2%) пациентов. ХСН I стадии (по классификации Стражеско–Василенко) встречалась у 10 (10%) пациентов, IIa стадии – у 53 (53%) пациентов, IIb стадии – у 8 (8%) пациентов. ИБС встречалась у 57 (57%) пациентов, причем постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) отмечен у 20 (20%) пациентов. Сахарным диабетом различной степени тяжести страдали 27 (27%) пациентов. Узловой зоб был отмечен у 11 (11%) пациентов. Хроническая болезнь почек (ХБП) различной степени тяжести была выявлена у 11 пациентов (11%). Хроническая сосудистая мозговая недостаточность с предшествующим острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) встречалась у 3 (3%) пациентов. Приобретенные пороки сердца (ППС), а именно стеноз аортального клапана был выявлен у 3 (3%) пациентов, недостаточность митрального клапана – у 1 (1%) пациента, сочетанный митрально-аортальный стеноз – у 1 (1%) пациента.

Всем пациентам было выполнено хирургическое лечение – имплантация постоянной систе-

мы ЭКС. Использовались двухкамерные ЭКС с пассивными и активными электродами с установкой «предсердного» электрода в ушко правого предсердия и установкой «желудочкового» электрода в область средней трети межжелудочковой перегородки правого желудочка. Все операции проводили под местной анестезией в условиях рентгенооперационной.

Важной частью исследования стало изучение влияния постоянной электрокардиостимуляции на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца отдельно от влияния обменной терапии. Именно поэтому у каждого пациента была проведена проверка различных параметров до имплантации ЭКС и после имплантации ЭКС, но до применения обменной терапии и спустя 30 дней после ее отмены, когда действие препарата полностью было нивелировано. Также важной задачей было изучить степень влияния триметазида дигидрохлорида на различные показатели в зависимости от длительности его приема и показать, как быстро это влияние будет снижаться в зависимости от того, как длительно пациент не принимал препарат. Поэтому пациентам обеих групп проводили оценку исследуемых параметров через разные временные промежутки: частота сокращений предсердий при поступлении по данным электрокардиограммы (ЭКГ). Через 24–48 ч после имплантации ЭКС, через 6–8 ч после приема триметазида дигидрохлорида, 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 переводили 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 при поступлении в хирургическое отделение, через 24–48 ч после имплантации ЭКС, через 6–8 ч 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.

Средний возраст пациентов 1-й группы составил $74,70 \pm 14,5$ года. В состав этой группы входили 15 (39,5%) мужчин и 23 (60,5%) женщины. Среднее количество сопутствующих заболеваний на одного пациента в этой группе – 3,3. Средний возраст пациентов 2-й группы $75,00 \pm 10,0$ лет. В состав этой группы были включены 21 (33,9%) мужчина и 41 (66,1%) женщина. Среднее количество сопутствующих

Клинико-статистические характеристики пациентов из сравниваемых групп

Критерий	1-я группа (n = 38)	2-я группа (n = 62)	p
Средний возраст, годы	74,7 ± 14,5	75,0 ± 10,0	> 0,05
Пол, n (%)			
мужской	15 (39,5)	21 (33,9)	< 0,05
женский	23 (60,5)	41 (66,1)	
Число сопутствующих заболеваний на одного пациента	3,3 ± 0,9	3,6 ± 0,9	> 0,05

заболеваний на одного пациента в этой группе – 3,12 (табл. 1). 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 (см. табл. 1).

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.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Softwarebvba, 2013), Microsoft Office Excel 2007. Дизайн исследования: проспективное, рандомизированное, стратифицированное. При симметричном распределении результаты представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Если распределение не являлось симметричным, то значения представлены медианой (Me) с указанием интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей. В случае нормального распределения использовали параметрический t-критерий Стьюдента, а при сравнении двух зависимых выборок данных при распределении, отличном от нормального, – непараметрический критерий Вилкоксона. Надежность статистических результатов принималась не менее чем 95%. Для сравнения применяли критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимали за 0,05.

Результаты

Оценку электрофизиологических свойств проводящей системы сердца в условиях постоянной электрокардиостимуляции под влиянием обмен-

ной терапии проводили у всех пациентов по одинаковым критериям вне зависимости от формы брадиаритмии, сопутствующей патологии, принимаемых препаратов, возраста, пола и модели ЭКС.

Оценку активности синусового узла по частоте сокращений предсердий проводили по данным ЭКГ на момент поступления, через 24–48 ч после имплантации ЭКС, через 6–8 ч 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, по данным количества предсердной стимуляции при проверке системы ЭКС через 24–48 ч после имплантации ЭКС, через 6–8 ч 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, приведенные в таблице 2, подтверждают, что влияние на среднюю частоту сокращения предсердий в минуту ЭКС статистически незначимое (56,29 при поступлении и 56,47 через 24–48 ч после имплантации ЭКС, увеличение на 0,32%, $p = 0,468660948$), то есть не оказывает существенного влияния на активность синусового узла. Через 6–8 ч после приема триметазидина дигидрохлорида средняя частота сокращений предсердий в минуту увеличилась на 1,57% (с 56,47 до 57,37), через 7 дней – на 0,59% (с 57,37 до 57,71), через 14 дней – на 0,45% (с 57,71 до 57,97), через 21 день – на 0,14% (с 57,97 до 58,05), через 30 и 90 дней оставалась без изменений, а через 180 дней уменьшилась на 0,05% (с 58,05 до 58,02, $p = 0,990940241$). Через 7 дней после отмены препарата среднее значение активности синусового узла снизилось на 0,12% (с 58,02 до 57,89), через 14 дней после отмены – на 0,86% (с 57,89 до 57,45), через 21 день – на 1,32% (с 57,45 до 56,69), через 30 дней – на 0,79% (с 56,69 до 56,24). Можно сделать вывод, что триметазидина дигидрохлорид начинает оказывать положительное влияние на активность синусового узла уже через 6–8 ч после приема и своего макси-

Таблица 2

Сравнительные данные активности синусового узла в условиях постоянной электрокардиостимуляции под влиянием исследуемого препарата у пациентов без терапии сопутствующих заболеваний (1-я группа)

Время проведения ЭФИ	Средняя частота сокращения предсердий в минуту	Среднее количество собственных предсердных комплексов, %
При поступлении	56,29	—
Через 24–48 ч после имплантации ЭКС	56,47	59,34
После приема триметазида дигидрохлорида		
через 6–8 ч	57,37	—
через 7 дней	57,71	59,89
через 14 дней	57,97	—
через 21 дней	58,05	—
через 30 дней	58,05	60,39
через 90 дней	58,05	60,47
через 180 дней	58,02	59,89
После отмены триметазида дигидрохлорида		
через 7 дней	57,89	—
через 14 дней	57,45	—
через 21 дней	56,69	—
через 30 дней	56,24	59,45

Примечание. ЭФИ – электрофизиологическое исследование.

мального эффекта достигает после 3 нед приема, но дальнейший его прием никаким образом уже не влияет на активность синусового узла, ни через 90, ни через 180 дней. Суммарная прибавка в активности синусового узла с момента поступления и имплантации ЭКС до 180-го дня приема препарата составляет 3,04% ($p = 0,022570210$). После отмены препарата уже на первой неделе отмечено снижение активности синусового узла, которая достигает своего минимального значения на 30-й день (средняя частота сокращения предсердий в минуту на 30-й день отмены препарата – 56,24, снижение на 3,12% по сравнению с периодом 180 дней приема препарата, $p = 0,022208674$).

Аналогичная картина наблюдается и в отношении среднего количества собственных предсердных комплексов (см. табл. 2). Через 24–48 ч после имплантации ЭКС оно составляет 59,34, а через 7 дней после приема триметазида дигидрохлорида – 59,89 (увеличилось на 0,92%). Через 30 дней возросло на 0,83% (с 59,89 до 60,39), через 90 дней – на 0,13% (с 60,39 до 60,47), через 180 дней уменьшилось на 0,96% (с 60,47 до 59,89), через 30 дней после отмены препарата среднее количество собственных предсердных комплексов снизилось с 59,89 до 59,45 – на 0,74% ($p = 0,039205384$) и вернулось практически к исходным значениям. Суммарная прибавка в общем количестве собственных предсердных комплексов составила 1,9% (с 59,34 до 60,47, $p = 0,047841561$).

Данные, приведенные в таблице 3, подтверждают, что влияние на среднюю частоту сокращения предсердий в минуту ЭКС статистически незначимое (56,15 при поступлении и 56,03 через 24–48 ч после имплантации ЭКС, уменьшение на 0,22%, $p = 0,468660948$), то есть не оказывает существенного влияния на активность синусового узла. Через 6–8 ч после приема триметазида дигидрохлорида средняя частота сокращений предсердий в минуту уменьшилась на 0,05% (с 56,03 до 56,00), через 7 дней – на 0,14% (с 56,00 до 55,92), через 14 дней – на 0,21% (с 55,92 до 55,80), через 21 день – на 0,02% (с 55,80 до 55,79), через 30 – на 0,07% (с 55,79 до 55,75), через 90 и 180 дней оставалась без изменений. Через 7 дней после отмены препарата среднее значение активности синусового узла снизилось на 0,29% (с 55,75 до 55,59). Через 14 дней после отмены – на 0,48% (с 55,59 до 55,38), через 21 день – на 0,92% (с 55,38 до 54,87), через 30 дней – на 1,17% (с 54,87 до 54,23). Из этого можно сделать вывод, что прием триметазида дигидрохлорида на фоне приема препаратов, которые отрицательно влияют на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца, – бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты, не оказывает положительного влияния на активность синусового узла, но стоит отметить, что обменная терапия уменьшает отрицательное влияние бета-адреноблокаторов, антиаритмических препаратов на электрофизиологические

Сравнительные данные активности синусового узла в условиях постоянной электрокардиостимуляции под влиянием исследуемого препарата у пациентов с терапией сопутствующих заболеваний (2-я группа)

Время проведения ЭФИ	Средняя частота сокращения предсердий в минуту	Среднее количество собственных предсердных комплексов, %
При поступлении	56,15	—
Через 24–48 ч после имплантации ЭКС	56,03	57,31
После приема триметазидина дигидрохлорида		
через 6–8 ч	56,00	—
через 7 дней	55,92	57,67
через 14 дней	55,80	—
через 21 дней	55,79	—
через 30 дней	55,75	58,08
через 90 дней	55,75	58,02
через 180 дней	55,75	57,50
После отмены триметазидина дигидрохлорида		
через 7 дней	55,59	—
через 14 дней	55,38	—
через 21 дней	54,87	—
через 30 дней	54,23	57,34

свойства проводящей системы сердца, так как ухудшение показателей активности синусового узла остановилось на фоне приема триметазидина дигидрохлорида на 30, 90 и 180-й дни, а после его отмены вновь наблюдалось ухудшение, вплоть до 30-го дня отмены. Суммарное снижение средней частоты сокращений предсердий в минуту с момента поступления и имплантации ЭКС до 30-го дня приема препарата составляет 0,71% ($p=0,056318116$). После отмены препарата уже на первой неделе отмечено снижение активности синусового узла, которая достигает своего минимального значения на 30-й день (средняя частота сокращения предсердий в минуту на 30-й день отмены препарата – 54,23, снижение на 2,73% по сравнению с периодом 180 дней приема препарата, $p=0,019969538$).

Аналогичная картина наблюдается и в отношении среднего количества собственных предсердных комплексов (см. табл. 3). Через 24–48 ч после имплантации ЭКС их отмечено 57,31, а через 7 дней после приема триметазидина дигидрохлорида – 57,67 (увеличилось на 0,62%), через 30 дней возросло на 0,71% (с 57,67 до 58,08), через 90 дней уменьшилось на 0,1% (с 58,08 до 58,02), через 180 дней уменьшилось на 0,90% (с 58,02 до 57,50), через 30 дней после отмены препарата среднее количество собственных предсердных комплексов снизилось с 57,50 до 57,34 на 0,28% ($p=0,039205384$) и вернулось практически к исходным значениям. Суммарная прибавка в общем количестве собственных предсердных комплексов составила

на 30-й день 1,33% (с 57,31 до 58,08, $p=0,033486504$). В период с 30-го дня приема по 180-й день уменьшение суммарно составило 1,00% (с 58,08 до 57,50, $p=0,047108897$). После отмены препарата суммарно среднее количество собственных предсердных комплексов уменьшилось с 57,50 до 57,34 (на 0,28%, $p=0,223246419$).

Обсуждение

Проанализировав и оценив результаты нашего исследования, мы получили данные, подтверждающие, что в обеих группах исследования прием триметазидина дигидрохлорида оказывал влияние на электрофизиологические свойства синоатриального узла, но в каждой группе по-разному (табл. 4). В обеих группах постоянная электрокардиостимуляция не оказывала никакого влияния на активность синусового узла. Средняя частота сокращений предсердий в минуту в 1-й группе 56,29 при поступлении и 56,47 через 24–48 ч после имплантации ЭКС, увеличение на 0,32%, $p=0,468660948$. Во 2-й группе – 56,15 при поступлении и 56,03 через 24–48 ч после имплантации ЭКС, уменьшение на 0,22%, $p=0,070339853$, статистически незначимое. В 1-й группе суммарная прибавка в активности синусового узла с момента поступления и имплантации ЭКС до 180-го дня приема препарата составляет 3,04% ($p=0,022570210$), а во 2-й группе за 30 дней приема препарата, наоборот, отмечается уменьшение средней частоты предсердных сокращений, которое составля-

ет 0,71% ($p=0,056318116$), но это изменение статистически незначимое, и до 180-го дня – без изменений. Мы связываем это с тем, что положительный эффект триметазидина дигидрохлорида нивелируется приемом препаратов (бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты), которые отрицательно влияют на активность синусового узла. Это отрицательное влияние отчетливо проявляется у пациентов этой группы, после отмены обменной терапии, когда на 30-й день отмены средняя частота предсердных сокращений снизилась на 2,73% по сравнению с периодом 180 дней приема препарата ($p=0,019969538$) и опустилась даже ниже исходных показателей до приема обменной терапии (56,15 при поступлении и 54,23 на 30-й день отмены, снижена на 3,42%, $p=0,02796553$). В 1-й группе снижение на 30-й день отмены на 3,12% ($p=0,022208674$) по сравнению с периодом 180 дней приема препарата, что соответствует исходным цифрам до приема препарата, разница статистически незначима ($p > 0,05$).

Необходимо отметить, что максимальный эффект от назначения обменной терапии был достигнут в 1-й группе – у пациентов без сопутствующей терапии, которая может повлиять на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца, бета-адреноблокаторов, антиаритмических препаратов.

Данные, полученные относительно общего количества собственных предсердных комплексов, представлены в таблице 5. Суммарная при-

бавка в общем количестве собственных предсердных комплексов в 1-й группе за 180 дней приема препарата составила 1,9% (с 59,34 до 60,47, $p=0,047841561$), а через 30 дней после отмены препарата среднее количество собственных предсердных комплексов снизилось в 1-й группе с 59,89 до 59,45 – на 0,74% ($p=0,039205384$) и вернулось практически к исходным значениям, разница статистически незначима ($p > 0,05$). Это опять же подтверждает данные о положительном влиянии препарата триметазидина дигидрохлорида на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца, так как на фоне приема препарата показатели улучшаются, а после отмены ухудшаются и возвращаются к исходным значениям. Во 2-й группе общее количество собственных предсердных комплексов – 57,31 на момент имплантации ЭКС, а спустя 180 дней приема – 57,50 ($p > 0,05$), а спустя 30 дней отмены еще уменьшилось на 0,28% ($p=0,223246419$). Это подтверждает отсутствие влияния препарата триметазидина дигидрохлорида на общее количество собственных предсердных комплексов вне зависимости от времени приема препарата.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что максимальный эффект препарата триметазидина дигидрохлорида проявляется в 1-й группе – у пациентов без терапии сопутствующих заболеваний. Минимальный эффект был достигнут во 2-й группе – у пациентов с терапией сопутствующих заболеваний.

Таблица 4

Сравнительные данные средней частоты сокращений предсердий в минуту у пациентов обеих групп

Критерии	Пациенты 1-й группы	Пациенты 2-й группы	p^*
Средняя частота сокращений предсердий при поступлении	56,29	56,15	$> 0,05$
Через 24–48 ч после имплантации ЭКС	56,47	56,03	$> 0,05$
Через 180 дней после приема триметазидина дигидрохлорида	58,02	55,75	$< 0,05$
Через 30 дней после отмены триметазидина дигидрохлорида	56,24	54,23	$< 0,05$

Примечание. *Сравнение данных 1-й и 2-й групп.

Таблица 5

Сравнительные данные общего количества собственных предсердных комплексов обеих групп

Критерии	Пациенты 1-й группы	Пациенты 2-й группы	p^*
A_s через 24–48 ч после имплантации ЭКС	59,34	57,31	$< 0,05$
A_s через 180 дней после приема триметазидина дигидрохлорида	59,89	57,50	$< 0,05$
A_s через 30 дней после отмены триметазидина дигидрохлорида	59,45	57,34	$< 0,05$

Примечание. *Сравнение данных 1-й и 2-й групп.

A_s – среднее количество собственных предсердных комплексов.

Однако были получены данные, что исследуемый препарат нивелирует отрицательное влияние бета-адреноблокаторов и антиаритмических препаратов на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца.

Заключение

Назначение триметазидина дигидрохлорида начинает оказывать положительное влияние на активность синусового узла уже через 6–8 ч после приема и своего максимального эффекта достигает спустя 3 нед. Аналогичная картина наблюдается и в отношении среднего количества собственных предсердных комплексов. Стоит отметить, что ЭКС не оказывал никакого влияния на синусовый узел за период наблюдения в течение 6 мес. Прием бета-адреноблокаторов и антиаритмических препаратов отрицательно влияют на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца, но действие обменной терапии нивелирует это влияние.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: Руководство для врачей. 3-е изд., испр. и доп. СПб.; 2009. Kushakovskiy M.S. Cardiac arrhythmias: a guide for doctors. 3rd ed. Saint-Petersburg; 2009 (in Russ.).
2. Снежицкий В.А. Дисфункция синусового узла: электрофизиологическая характеристика, классификация и диагностика. Гродно: ГрГМУ; 2006. Snezhitskiy V.A. Sinus node dysfunction: electrophysiological characteristics, classification and diagnosis: monograph. Grodno: GrGMU; 2006 (in Russ.).
3. Дишеков М.Р., Темботова Ж.Х., Сичинава Н.В., Котанова Е.С., Барсамян С.Ж., Ревивили А.Ш. Современные подходы к лечению больных с синдромом тахи-брадикардии. Электрокардиостимуляция или гибридный подход к лечению? *Annals of Arrhythmology*. 2009; 6 (4): 59–60. Dishekov M.R., Tembotova Zh.H., Sichinava N.V., Kotanova E.S., Barsamyana S.Zh., Revishvili A.Sh. Modern approaches to the treatment of patients with tachy-bradycardia syndrome. *Electrocardiostimulation or a hybrid approach to treatment?* *Annals of Arrhythmology*. 2009; 6 (4): 59–60 (in Russ.).
4. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. Сердечная аритмия. Генеалогия и генетика. Красноярск: Сириус; 2005. Shul'man V.A., Nikulina S.Ju., Matjushin G.V. Cardiac arrhythmia. Genealogy and genetics. Krasnojarsk: Sirius; 2005 (in Russ.).
5. Ялымов А.А., Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Щикота А.М., Тимофеева Н.Ю., Снеткова А.А. Диагностика и лечение синдрома слабости синусового узла. *Русский медицинский журнал* 2012; 25: 1309. Yalymov A.A., Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Shchikota A.M., Timofeeva N.Yu., Snetkova A.A. Diagnosis and treatment of sinus node weakness syndrome. *Russian Medical Journal*. 2012; 25: 1309 (in Russ.).
6. Бурлуцкая А.В., Трегубов В.Г. Регуляторно-адаптационные возможности детей с «функциональной» слабостью синусового узла в зависимости от психофизиологического статуса. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2006; 9 (90): 86–8. Burlutskaya A.V., Tregubov V.G. Regulatory and adaptive capabilities of children with "functional" weakness of the sinus node, depending on the psychophysiological status. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2006; 9 (90): 86–8 (in Russ.).
7. Зубрицкий А.В., Наберухин Ю.Л., Архипов А.Н., Горбатов Ю.Н., Ничай Н.Р., Кулябин Ю.Ю. и др. Дисфункция синусового узла после коррекции частичного аномального дренажа правых легочных вен: проспективное рандомизированное исследование. *Annals of Arrhythmology*. 2017; 14 (4): 180–9. Zubritskiy A.V., Naberukhin Yu.L., Arkhipov A.N., Gorbatykh Yu.N., Nichay N.R., Kulyabin Yu.Yu. et al. Sinus node dysfunction after correction of partial abnormal drainage of the right pulmonary veins: a prospective randomized study. *Annals of Arrhythmology*. 2017; 14 (4): 180–9 (in Russ.).
8. Провоторов В.М., Шатилова З.С., Глуховский М.Л. Синдром слабости синусового узла: профилактика декомпенсации. *Российский кардиологический журнал*. 2004; 6 (50): 74. Provotorov V.M., Shatilova Z.S., Glukhovskiy M.L. Sinus node weakness syndrome: prevention of decompensation. *Russian Journal of Cardiology*. 2004; 6 (50): 74 (in Russ.).
9. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Джанашия Н.Д. Синдром слабости синусового узла. *Сердце*. 2002; 2: 97–9. Dzhnanashiya P.Kh., Shevchenko N.M., Dzhnanashiya N.D. Sinus node weakness syndrome. *Heart*. 2002; 2: 97–9 (in Russ.).
10. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Голухова Е.З. и др. Брадиаритмии: Клинические рекомендации Минздрава РФ, ФГБУ НПЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, Центра хирургической интервенционной аритмологии. М.; 2017. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Golukhova E.Z. et al. Bradycardias: Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Center for Surgical Interventional Arrhythmology. Moscow; 2017 (in Russ.).
11. Бокерия О.Л., Сергеев А.В. Современное состояние проблемы однокамерной предсердной и двукамерной электрокардиостимуляции у пациентов с синдромом слабости синусового узла. *Annals of Arrhythmology*. 2012; 9 (3): 20. Bockeria O.L., Sergeev A.V. The current state of the problem of single-chamber atrial and double-chamber electrocardiostimulation in patients with sinus node weakness syndrome. *Annals of Arrhythmology*. 2012; 9 (3): 20 (in Russ.).
12. Бокерия Л.А., Ревивили А.Ш., Купцов В.В. Современное состояние аритмологической помощи в России и перспективы развития. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Центр хирургической и интервенционной аритмологии МЗ РФ. М.; 2001. Bockeria L.A., Revishvili A.Sh., Kuptsov V.V. The current state of arrhythmological care in Russia and prospects for development. Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences Center for Surgical and Interventional Arrhythmology of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2001 (in Russ.).
13. Абдулянов И.В., Вагизов И.И. Современные подходы к постоянной электрокардиостимуляции. *Практическая медицина*. 2013; 71 (3): 3. Abdul'yanov I.V., Vagizov I.I. Modern approaches to permanent pacing. *Practical medicine*. 2013; 71 (3): 3 (in Russ.).

Поступила 17.01.2022

Принята к печати 25.03.2022