

УДК 616.125-008.313.2-06-036.88]-085.847

ЛИПОСОМАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТИМПЛАНТАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ КАТЕГОРИЙ С ДВУХКАМЕРНЫМ КАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ

¹Игнатенко Г.А., ¹Мухин И.В., ²Узун Д.Ю.

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
Донецк, e-mail: contact@dsmu.edu.ua;

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака,
Донецк, e-mail: invh@dsmu.edu.ua

Благодаря широкому использованию в кардиологической практике двухкамерных кардиостимуляторов, возникла проблема лечения и профилактики неишемической постимплантационной фибрилляции предсердий, особенно актуальной для людей старшей возрастной категории. Цель исследования заключалась в оценке частоты возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий и разработке фармакологического подхода к медикаментозной профилактике. В результате анализа 387 случаев имплантации двухкамерного пессейкера, непродолжительные эпизоды этой аритмии были зарегистрированы в постимплантационном периоде у 11,9% больных. С течением времени было отмечено постепенное прогрессирование частоты и длительности пароксизмов фибрилляции. Показано, что длительная стандартная антиаритмическая терапия амиодароном или пропафеноном оказывает незначительное влияние на частоту пароксизмальной активности, тогда как включение в комплексную лечебную программу внутривенного фосфатидилхолина и кверцетина в липосомальной форме способствует значимому снижению частоты и продолжительности пароксизмов предсердной фибрилляции с достижением максимального антиаритмического эффекта к концу годовичного периода наблюдения.

Ключевые слова: постимплантационная фибрилляция предсердий, липосомальный фосфатидилхолин и кверцетин, люди старших возрастных категорий

LIPOSOMAL THERAPY OF POSTIMPLANTATION ATRIAL FIBRILLATION IN AGE PATIENTS CATEGORY WITH DUAL CHAMBER PACEMAKERS

¹Ignatenko G.A., ¹Mukhin I.V., ²Uzun D.Y.

¹Donetsk national medical university by M. Gorky, Donetsk, e-mail: contact@dsmu.edu.ua;

²Institute of Emergency and Reconstructive surgery by V.K. Gusak, Donetsk, e-mail: invh@dsmu.edu.ua

In recent years, due to extensive use in cardiology practice dual chamber pacemakers, there was a problem with treatment and prevention of non-ischemic postimplantation atrial fibrillation, particularly relevant for the older people. The aim of the study was to assess the incidence of paroxysmal atrial fibrillation, and the development of pharmacological approach to drug prevention and prevention. An analysis of 387 cases of implantation pemsyker, brief episodes of arrhythmia were reported in 11,9% of patients in the post-implantation period. Over time, a gradual progression was observed frequency and duration paroxysms. It is shown that the standard duration antiarrhythmic therapy with amiodarone or propafenone insignificantly reduces the incidence of paroxysmal activity, while the inclusion of a comprehensive treatment program phosphatidylcholine and quercetin intravenous in liposomal form, contributes to significant reduction in the frequency and duration of paroxysmal atrial fibrillation with antiarrhythmic effect of reaching the maximum at the end of a one-year observation period.

Keywords: postimplantation atrial fibrillation, liposomal phosphatidylcholine and quercetin, older patients

Несмотря на обнадеживающий клинический опыт использования в повседневной практике бифокальных электрокардиостимуляторов (ЭКС), у 5–29% больных уже в первые месяцы после операции впервые появляются пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) [2, 4, 7, 8]. Возникновение их приводит к автоматическому изменению режима ритмоведения на VVIR или DDDR [3]. Активация режима «switch mode» при этом лишь переключает импульсацию по однокамерному типу, не оказывая подавляющего воздействия ни на причины, ни на механизмы возникновения аритмии [5].

В последние годы данная проблема приобрела особую актуальность в кардио-

гериатрии, что обусловлено не только значительным увеличением частоты ФП у возрастных пациентов, массовой имплантацией преимущественно двухкамерных пессейкеров, малоизученностью электрофизиологических механизмов, лежащих в основе данного нарушения ритма на фоне ЭКС, но и недостаточной эффективностью лечения и ее предупреждения [12].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке частоты возникновения пароксизмов неишемической постимплантационной ФП и разработке фармакологического подхода у людей старших возрастных категорий с двухкамерным кардиостимулятором.

Материалы и методы исследования

Все участники исследования были ознакомлены с целями и основными положениями исследования. Получено информированное согласие об участии у проекта. Обследовано 387 пациентов в возрасте старше 65 лет с имплантированным двухкамерным ЭКС. Из них в исследование включено 46 (11,9%) человек (30 мужчин и 16 женщин) с документированной неишемической постимплантационной ФП. Ишемический генез аритмии был исключен посредством коронароангиографии, которую выполняли перед имплантацией ЭКС. Основным показанием к имплантации ЭКС был синдром слабости синусового узла кардиосклеротического (неишемического, невоспалительного и нетоксического) происхождения. Критериями включения в исследование были: появление пароксизмов ФП после имплантации двухкамерного песмейкера (анамнестические данные и результаты предшествующего обследования). Допускалось наличие медикаментозно компенсированной сопутствующей кардиальной и некардиальной патологии – эссенциальной или изолированной систолической артериальной гипертензии 1–2 стадии и 1–2 степени, хронической сердечной недостаточности I–III функциональных классов по NYHA. Критериями не включения в исследование были: ишемическая, воспалительная или токсическая этиология ФП, трепетание предсердий, ФП как причина имплантации ЭКС, признаки выраженного ремоделирования миокарда, атриомегалия, артериальная гипертензия 3 стадии, клинически значимая дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет, нарушение мозгового кровообращения или его последствия.

Методом случайной выборки пациенты были распределены в две однотипные группы наблюдения, не различавшиеся по возрасту ($\chi^2 = 0,76$, $p = 0,31$), полу ($\chi^2 = 1,91$, $p = 0,18$) и сопутствующей патологии ($\chi^2 = 0,33$, $p = 0,63$). В 1-ю группу включено 22 (47,8%) пациента, которые после рандомизации получали стандартную базисную антиаритмическую медикаментозную терапию (амиодарон или пропафенон). Вторая группа наблюдения включала 24 (52,2%) пациента, которые кроме аналогичного лечения получали липосомальные формы фосфатидилхолина и кверцетина. Препарат «Липин» (липосомальный фосфатидилхолин) вводили ежедневно внутривенно утром по 0,5 г на 50 мл физиологического раствора хлорида натрия, а «Липофлавон» (27,5 мг

липосомального лецитина-стандарта и 0,75 мг кверцетина) – внутривенно вечером (производственное объединение «Биолек», Харьков, Украина) в течение 10 дней. Поддерживающий (превентивный) курс лечения состоял из 15 внутривенных инъекций каждые 3 месяца (суммарно 4 курса в год).

Для регистрации нарушений ритма до старта терапии и через год использовались стандартные подходы к проведению непрерывного холтеровского мониторирования (кардиомонитор «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), фирмы «Incart» (Россия).

Анализ полученных результатов осуществляли до начала лечения и через год спустя.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы для статистического анализа «Statistica 6» с использованием параметрических и непараметрических статистических модулей. Различия цифровых показателей считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам исследования у представителей 1-й группы через год наблюдения количество эпизодов ФП имело тенденцию к увеличению по сравнению с началом наблюдения (табл. 1). Во 2-й группе, напротив, наблюдалась отчетливая статистически значимая динамика ее снижения. Аналогичные изменения наблюдались и при оценивании продолжительности одного эпизода мерцания. Так, если в 1-й группе величина данного показателя по сравнению с исходной снизилась на 0,1, то во 2-й – на 1,5 минуты (различия статистически достоверны). Следствием таких динамических процессов стала тенденция к сокращению и суммарной продолжительности ФП по отношению к общему времени наблюдения. Так, если в 1-й группе разница до и после лечения составила 0,6 в сторону увеличения, то во 2-й группе – 4,8 в сторону уменьшения. При этом суммарное время пароксизмальной активности в 1-й группе уменьшилось на 2,5, а во 2-й – на 8,9 минут за сутки мониторирования.

Таблица 1
Динамика количества и продолжительности пароксизмов ФП в динамике лечения

Количество и продолжительность пароксизмов ФП	Этапы наблюдения	Группы больных	
		1-я ($n = 22$)	2-я ($n = 24$)
Количество пароксизмов ФП за сутки ($M \pm m$)	до лечения через год	$2,1 \pm 0,03$ $2,3 \pm 0,07$	$2,2 \pm 0,04$ $1,3 \pm 0,02^{1) 2)}$
Продолжительность одного пароксизма ФП, мин ($M \pm m$)	до лечения через год	$7,1 \pm 0,05$ $6,9 \pm 0,06$	$7,0 \pm 0,04$ $5,5 \pm 0,05^{1)}$
Продолжительность пароксизмов ФП по отношению к общему времени наблюдения (%)	до лечения через год	15,4 16,0	16,0 11,2 ^{1) 2)}
Суммарное время пароксизмальной активности за сутки, мин ($M \pm m$)	до лечения через год	$15,8 \pm 0,04$ $13,3 \pm 0,08$	$14,9 \pm 0,05$ $6,0 \pm 0,03^{1) 2)}$

Примечания: ¹⁾ – различия между аналогичными показателями до и после лечения статистически достоверны; ²⁾ – различия между аналогичными показателями у больных 1-й и 2-й групп статистически достоверны.

Таблица 2

Среднее количество пароксизмов ФП за сутки в зависимости от периода наблюдения

Период наблюдения (месяцы)	Группы больных		Различия
	1-я (n = 22)	2-я (n = 24)	
1-й месяц (начало лечения)	2,1 ± 0,03	2,2 ± 0,04	> 0,05
6 месяцев (промежуточный этап)	2,2 ± 0,03	1,7 ± 0,02	< 0,05
12 месяцев (конец наблюдения)	2,3 ± 0,02	1,3 ± 0,05	< 0,05

При анализе влияния двух режимов лечения на среднее число эпизодов ФП за период наблюдения, оказалось, что статистически значимые различия были получены только через полгода лечения ($2,2 \pm 0,06$ против $1,7 \pm 0,02$) (табл. 2). Причем, если в 1-й группе частота ФП осталась практически неизменной по сравнению с исходными данными до лечения, то во 2-й группе, напротив, наблюдалось медленное и постепенное снижение величины данного показателя. При этом к концу периода наблюдения различия между группами составили 1,0.

Мы сочли целесообразным дать некоторые пояснения к полученным результатам и соотносить их с данными литературы. Как известно, существует четкая взаимосвязь между развитием ФП и режимом постоянной ЭКС. Так, однокамерная стимуляция в режиме VVI/R способствует возникновению и прогрессированию ФП [2], что обусловлено, прежде всего, отсутствием предсердно-желудочковой синхронизации, приводящей к постепенной дилатации полостей сердца и, как следствие, к ремоделированию миокарда и прогрессированию сердечной недостаточности.

Двухкамерная стимуляция в режиме DDD/R считается более «физиологичной» [7], тем не менее рандомизированные исследования (MOST, DAVID, DANISH I, II и др.) доказали негативное влияние желудочковой асинхронии на развитие и дальнейшее прогрессирование ФП [4]. Стремление сделать стимуляцию более физиологичной привело к появлению у двухкамерных ЭКС программного обеспечения, способствующего сохранению спонтанного АВ-проведения и тем самым позволяющего добиться снижения негативного влияния правожелудочковой стимуляции [4]. Считается, что после имплантации двухкамерного ЭКС риск возникновения и дальнейшего прогрессирования ФП сохраняется достаточно высоким [12]. При этом информация о сроках первичного возникновения ФП после имплантации двухкамерного ЭКС является довольно противоречивой [3]. Нам представляется важным также и тот факт, что частота пароксизмов ФП со временем не только не уменьшается, но и напротив, имеет тенденцию к нарастанию на протяжении года наблюдения, даже на фоне традиционной антиаритмической терапии амиодароном/пропафеноном (табл. 2).

Еще с конца 90-х годов производители песмейкеров предложили использовать теоретически идеальную функцию переключения режимов стимуляции («automatic mode switching» или «switch mode»). Такие стимуляторы осуществляют Р-синхронизированную стимуляцию на синусовом ритме и автоматически переключаются в однокамерный режим стимуляции при пароксизме ФП (режимы DDI, DVI или VVI), предотвращая, таким образом, передачу частого и (или) нерегулярного предсердного ритма на желудочки [8]. По окончании пароксизма стимулятор автоматически переключается на исходный режим стимуляции (DDD или DDDR) [3]. Между тем такое переключение режимов бывает оправданным при редких пароксизмах ФП и является в большей степени временной мерой, поскольку не оказывает действительного влияния ни на причину возникновения, ни на непосредственные электрофизиологические процессы, лежащие в основе такой постимплантационной аритмии.

В ряде работ сообщается об увеличении электрической нестабильности миокарда и постепенного его ремоделирования с последующей дилатацией полостей предсердий, а со временем и желудочков (так называемая «аритмическая кардиопатия») вследствие частых переключений режимов стимуляции [4].

В последние годы установлено, что включение лекарственных веществ в липосомы может значительно повысить их терапевтическую эффективность, поскольку, с одной стороны, препарат, находящийся в таком пузырьке, защищен ее мембраной от воздействия неблагоприятных факторов, а с другой, та же мембрана не позволяет препарату превысить допустимую концентрацию в биологических жидкостях организма [1]. Показано, что токсичность кверцетина в липосомальной лекарственной форме уменьшается почти на порядок. Очень важным моментом является и то, что липосома принимает на себя роль хранилища, из которого препарат высвобождается постепенно, обеспечивая тем самым «плато» концентрации его в крови [9].

Применение кверцетина и фосфатидилхолина в липосомальной форме предполагает несколько позитивных кардиотропных и вазотропных эффектов: снижение порога

возбудимости и эктопической электрической активности миокарда, улучшение диастолической функции желудочков, уменьшение кардиосклеротической митральной регургитации, торможение ремоделирования, увеличение уровня эндогенного аденозина, активация синтеза оксида азота, активация антиоксидантной защиты, угнетение каталитической активности тромбина и увеличение времени рекальцификации [6, 10, 11, 14].

Выводы

1. У 11,9% больных старшей возрастной категории с имплантированным двухкамерным ЭКС зарегистрированы ежедневные непродолжительные (до 7 минут за сутки) постимплантационные пароксизмы ФП.

2. Продолжительный период наблюдения показал тенденции к постепенному увеличению частоты ФП, несмотря на проводимую антиаритмическую терапию амиодароном или пропафеноном.

3. Включение в комплексную продолжительную медикаментозную программу основного и поддерживающего курсов фосфатидилхолина и кверцетина в липосомальной форме способствует статистически значимому уменьшению как частоты, так и продолжительности эпизодов ФП, причем такая антиаритмическая активность проявляется и усиливается постепенно, достигая своего максимума к 12 месяцу лечения.

4. Микровезикулярные формы фосфатидилхолина и кверцетина могут рассматриваться в качестве вспомогательных превентивных препаратов, потенцирующих антиаритмические эффекты амиодарона/пропафенона и позволяющих проводить продолжительную профилактику рецидивов ишемической ФП при двухкамерной постоянной стимуляции сердца у лиц старших возрастных категорий.

Список литературы

1. Бабицкая С.В. Инкапсулирование доксорубицина в липосомы, содержащие фосфатидилэтанол. Влияние на токсичность и накопление антибиотика в миокарде // Химико-фарм. журнал. – 2006. – № 3. – С. 36–38.
2. Бокерия О.Л., Сергеев А.В. Современное состояние проблемы однокамерной предсердной и двухкамерной электрокардиостимуляции у пациентов с синдромом слабости синусового узла // Анналы аритмологии. – 2012. – № 3. – С. 13–21.
3. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы // Анналы аритмологии. – 2014. – № 1. – С. 4–14.
4. Гизатулина Т.П., Авдеева Е.А., Зинин М.И. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий на фоне двухкамерной электрокардиостимуляции // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 12. – С. 38–43.
5. Егоров Д.Ф., Гордеев О.Л. Диагностика и лечение пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами. – СПб.: Человек, 2006. – 256 с.
6. Леонова М.В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 2 // Лечебное дело. – 2009. – № 3. – С. 18–26.
7. Развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий на фоне постоянной двухкамерной электрокардиостимуляции / Т.П. Гизатулина, Е.А. Авдеева, М.И. Зинин и др. // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – № 2. – С. 25–28.

8. Рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 5–63.

9. Сейфулла Р.Д. Фармакология липосомальных препаратов. – М.: Глобус Континенталь, 2010. – 241 с.

10. Levchenko T.S., Hartner W.C., Verma D.D. ATP-loaded liposomes for targeted treatment in models of myocardial ischemia // Methods Mol. Biol. – 2010. – № 605. P. 361–375.

11. Levchenko T.S., William D., Hartner W.C., Torchilin V.P. Liposomes in diagnosis and treatment of cardiovascular disorders // Debaque Cardiovasc. J. – 2012. – № 8(1). – P. 36–41.

12. Mahaux V. DDDR and atrial arrhythmia. In: Cardiac pacing and electrophysiology, a bridge to the 21st century // Kluwer academic publishers. – 1994. – P. 303–308.

13. Ruiz-Esparz G.U., Flores-Arredondo J.H., Segura-Ibarra V. The physiology of cardiovascular disease and innovative liposomal platforms for therapy International Journal of nanomedicine. – 2013. – № 8. – P. 639–640.

14. Thukral D.K., Dumoga S., Mishra A.K. Solid lipid nanoparticles: promising therapeutic nanocarriers for drug delivery // Curr. Drug. Deliv. – 2014. – № 11(6). – P. 771–91.

References

1. Babitskaya S.V. Inkapsulirovanie doksorubicina v liposomi, soderzhachie fosfatidiletanol, vliyaniye na toksichnost i nakopleniye antibiotika v miokarde // Himiko-pharma. zhurnal. 2006. no. 3. pp. 36–38.
2. Bokeriya O.L., Sergeev A.V. Sovremennoye sostoyaniye problemy odnokamernoy predserdnoy i dvukhamernoy electrocardiostimulacii u pacientov s sindromom slabosti sinusovogo uzla // Annali aritmologii. 2012. no. 3. pp. 13–21.
3. Bokeriya L.A., Shengeliya L.D. Mehanizmy fibrillacii predserdii: ot idei i hipotez k effektivnomu ponimaniyu problemi // Annali aritmologii. 2014. no. 1. pp. 4–14.
4. Gizatulina T.P., Avdeeva E.A., Zinin M.I. Predicrori voznikoveniya fibrillacii predserdii na fone dvukhamernoi electrocardiostimulacii // Uralskii medicinskii zhurnal. 2012. no. 12. pp. 38–43.
5. Egorov D.F., Gordeev O.L. Diagnostica i lecheniye patientsov s implantirovannimi antiaritmicheskimi ustroystvami. SPb.: Chelovek, 2006. 256 p.
6. Leonova M.V. Novye lekarstvennye formy i sistemy dostavki lekarstvennih sredstv: osobennosti peroralnih lekarstvennih form. Chast 2 // Lechebnoye delo. 2009. no. 3. pp. 18–26.
7. Rasvitiye i progressirovaniye fibrillacii predserdii na fone postoyannoi electrocardiostimulacii / Gizatulina T.P., Avdeeva T.P., Zinin M.I. i dr. // Medicinskaya nauka i obrazovaniye Urala. 2012. no. 2. pp. 25–28.
8. Recomendacii po electrocardiostimulacii y serdechnoi resinchronisiruyushchei terapii. ESC 2013 // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2014. no. 4. pp. 5–63.
9. Seyfulla R.D. Farmakologiya liposomalnich preparatov. M.: Globus Kontinental, 2010. 241 p.
10. Levchenko T.S., Hartner W.C., Verma D.D. ATP-loaded liposomes for targeted treatment in models of myocardial ischemia Methods Mol. Biol., 2010, no. 605, pp. 361–375.
11. Levchenko T.S., William D., Hartner W.C., Torchilin V.P. Liposomes in diagnosis and treatment of cardiovascular disorders Debaque Cardiovasc. J., 2012, no. 8(1), pp. 36–41.
12. Mahaux V. DDDR and atrial arrhythmia. In: Cardiac pacing and electrophysiology, a bridge to the 21st century. Kluwer academic publishers, 1994, pp. 303–308.
13. Ruiz-Esparz G.U., Flores-Arredondo J.H., Segura-Ibarra V. The physiology of cardiovascular disease and innovative liposomal platforms for therapy International Journal of nanomedicine, 2013, no.8, pp. 639–640.
14. Thukral D.K., Dumoga S., Mishra A.K. Solid lipid nanoparticles: promising therapeutic nanocarriers for drug delivery Curr. Drug. Deliv., 2014, no. 11(6), pp. 771–91.

Рецензенты:

Коломиец В.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины № 2, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк;

Ватулин Н.Т., д.м.н., профессор, руководитель отдела кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии, г. Донецк.

Работа поступила в редакцию 02.02.2015.