

С.Л.Гришаев, А.Е.Аланичев, А.С.Свистов, В.П.Андрианов

# МЕТОД ОЦЕНКИ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА АМИОДАРОНА И МЕТОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, Россия

*С целью изучения возможности применения методики спектрально-временного картирования электрокардиограмм высокого разрешения для оценки эффективности применения амиодарона и метопролола при частой желудочковой экстрасистолии и пароксизмальной фибрилляции предсердий обследовано 100 больных ишемической болезнью сердца.*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная фибрилляция предсердий, амиодарон, метопролол, электрокардиограмма высокого разрешения, спектрально-временной анализ.

*To study the potentialities of application of technique of spectral and time-domain analysis of high-resolution ECG for assessment of amiodarone and metoprolol in frequent ventricular premature contractions and paroxysmal atrial fibrillation, one hundred patients with coronary artery disease were examined.*

**Key words:** coronary artery disease, ventricular premature beats, paroxysmal atrial fibrillation, Amiodarone, Metoprolol, high-resolution ECG, spectral/time-domain analysis

Современная кардиология располагает значительным арсеналом средств оценки аритмологического прогноза больного. Важно, чтобы применяемые методы позволили при формировании группы высокого аритмического риска наиболее полно охватить больных с плохим прогнозом. Многие методики, обладая высокой чувствительностью, не обеспечивают достаточной специфичности. Таким образом, актуальной задачей современной кардиологии является разработка современных информативных методов исследования сердечно-сосудистой системы для создания схемы аритмологической риск-стратификации фатальных событий, в основе которых находится электрическая нестабильность сердца у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

В нашем представлении электрическая нестабильность миокарда - это интегральная характеристика, в основе которой лежит стереотипный ответ сердца при воздействии на него различных патогенных факторов, заключающаяся в существенном изменении электрофизических свойств сердечной мышцы, проявляющаяся клинически нарушениями ритма и прогностически характеризующаяся различной степенью риска развития фатальных кардиальных событий.

В настоящее время практикующие кардиологи располагают широким арсеналом антиаритмических препаратов (ААП). Вместе с тем, большинству из них свойственны недостатки, главными из которых являются небольшая терапевтическая широта и проявление аритмогенного действия. Результаты мультицентровых исследований CAST и CAST II, посвященных изучению возможности увеличения выживаемости пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с помощью длительного применения ААП показали, что использование препаратов IC класса может приводить к увеличению смертности в опытной группе по сравнению с контрольной [5, 10]. В связи с этим возобновился интерес к ААП III класса, которые по ряду сообщений положительно влияют на продолжительность жизни у больных ИБС [2, 3, 13]. Действие этих препаратов связано с увеличением

продолжительности реполяризации желудочков. Не угасает интерес к практическому применению ААП II класса, которые снижают частоту желудочковой экстрасистолии за счет подавления симпатической активации сердца, а также локальной активности катехоламинов. В этом плане наиболее изученным препаратом является селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор метопролол, стандартными показаниями к назначению которого являются желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) и контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при тахисистолической форме фибрилляции предсердий (ФП).

Цель исследования: на основе предложенного метода оценки электрической нестабильности миокарда исследовать эффективность применения амиодарона и метопролола у больных ишемической болезнью сердца.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 100 пациентов. Группу 1 составили больные ИБС (n=47), осложненной рецидивирующей пароксизмальной ФП (ПФП) с длительностью аритмического анамнеза более одного года. Средняя продолжительность ПФП составляла 19,1 часов, частота возникновения пароксизмов аритмии была не менее 1 приступа в течение последних 6 месяцев. Группу 2 составили больные ИБС (n=53) с частой ЖЭС (более 30 в час). У большинства больных регистрировались полиморфные (в том числе парные и групповые) экстрасистолы. Таким образом, в исследование были включены больные с II-IV ФК градаций ЖЭС по V.Lown (1975).

Пациенты помимо базисного лечения ИБС получали антиаритмическую терапию препаратами II или III класса (по классификации Vaughan-Williams, 1984). Больные ИБС с ПФП получали амиодарон, в насыщающей дозе 800 мг/сутки с постепенным переходом на поддерживающую дозу 200 мг/сутки. Больные ИБС с ЖЭС получали метопролол в дозе 100-200 мг/сутки. За шестимесячный период проводимая терапия оценивалась как эффективная или неэффективная.

Критерием эффективной терапии ПФП являлось отсутствие рецидивов ФП за указанный период [6]. Неэффективной терапией считалось лечение, на фоне которого возникал один или более ПФП или переход ПФП в хроническую форму. У 26 (55%) пациентов (подгруппа 1а) терапия была расценена как эффективная, у 21 (45%) пациента (подгруппа 1б) - как неэффективная.

Критерием эффективной терапии ЖЭС являлось снижение их общего количества по данным суточного мониторирования (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ) на 50%, уменьшение ЖЭС высоких градаций на 90-100%, отсутствие эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ) [7, 14]. Неэффективной терапией считалось лечение, которое не приводило к значимому снижению общего числа экстрасистол, а также регистрации ЖЭС высоких градаций или эпизодов ЖТ. У 32 (60%) пациентов (подгруппа 2а) терапия была расценена как эффективная, у 21 (40%) пациента (подгруппа 2б) - как неэффективная. Функциональный класс стенокардии, сердечной недостаточности и степень артериальной гипертензии в группах были сопоставимы.

Лабораторное и инструментальное исследование больных проводилось в стандартных условиях, по единым методикам. Анализировалось состояние липидного обмена на основании анализа показателей общего холестерина, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицеридов. В соответствии с задачами исследования, у больных с подозрением на патологию щитовидной железы радиоиммунологическим методом определялись плазменные концентрации тиреотропных гормонов. В исследование не включались лица с ненормативными величинами тиреотропных гормонов.

Всем больным производилось ЭКГ-исследование в 12 общепринятых отведениях. Для оценки аритмогенного потенциала сердца и верификации признаков его ишемии проводилось СМ ЭКГ на системе Кардиотехника-4000 («ИНКАРТ», Россия). Исследование проводилось в условиях свободного двигательного режима и выполнения функциональных физических нагрузок.

Для выявления признаков ишемии миокарда проводилось велоэргометрическое (ВЭМ) исследование на системе «MORGAN» (Австрия) методом ступенчатого повышения нагрузки до достижения индивидуальной субмаксимальной частоты сердечных сокращений или появления критериев для прекращения нагрузки. Для оценки глобальной и локальной сократимости сердца и его камер проводили эхокардиографическое исследование на аппарате «ACUSON SEQUOIA 512» (США).

Вегетативные влияния на сердце и его автономную вегетативную активность исследовали методом оценки вариабельности сердечного ритма (BCP) при СМ ЭКГ (ESC/NASPE, 1996). Использовались следующие показатели статистического анализа во временной области: RMSSD в (мс), pNN50 в (%), SDNN в (мс), SDNN<sub>5</sub> в (мс).

Всем обследуемым регистрировались ЭКГ высокого разрешения в соответствии с рекомендациями, опубликованными в 1991 г. Европейским кардиологическим обществом (Task Force

Committee of the ESC) с помощью аппаратуры «Geolink-Elektronics» (Россия). Использовался временной анализ по Симсону сигнал-усредненной ЭКГ (СУ ЭКГ). Для анализа использовались усредненные сигналы X, Y, и Z ЭКГ отведений по Франку. Эти сигналы подвергались фильтрации в диапазоне 40-250 Гц, что обеспечивало сильное подавление основных компонент зубца Р и QRS-комплекса [15]. Частота дискретизации сигнала составляла 1000 Гц, что обеспечивало полосу частот регистрации 500 Гц и последующий спектральный анализ до частоты 250 Гц. По отфильтрованным компонентам строился полный вектор кардиосигнала в пространстве и исследовалось его изменение во времени. Использовались рекомендованные амплитудные и временные показатели ЭКГ ВР (ACC Expert Consensus, 1996). Для зубца Р определялись следующие показатели: FiP в (мс), D<sub>3</sub> в (мс) и RMS<sub>20</sub> в (мкВ). Для комплекса QRS определялись следующие параметры: StQRS в (мс), LAS<sub>40</sub> в (мс) и RMS<sub>40</sub> в (мкВ).

Спектрально-временное картирование (СВК) применялось в разработанной нами модификации выделения частотных экстремумов [1]. Частотные экстремумы («пики») представляют собой совокупность максимальных амплитуд зарегистрированных электрических колебаний на смежных частотах в ограниченном интервале времени. Часть экстремумов (особенно для комплекса QRS) соответствует спектральному представлению основного стандартного электромагнитного сигнала от миокарда. Другая часть экстремумов может быть связана с некоторыми индивидуальными физиологическими аномалиями в миокарде, наличием участков анизотропии миокарда, приводящих к резким скачкам электрического поля. По нашему мнению, наиболее интересна и информативна третья группа экстремумов, отражающих локальные кратковременные колебательные процессы в миокарде. В основном это разного типа процессы re-entry, морфологической базой которых является наличие мелких очагов кардиосклероза или участков ишемизированного миокарда [4, 11, 15].

Основная идея анализа состояла в группировке отдельных пиков по заранее выбранным частотно-временным областям. Для простоты анализа было выбрано разбиение всей прямоугольной области СВК на прямоугольные части путем разбиения как временного, так и частотного интервалов на несколько частей. В данном исследовании было принято разбиение каждого из интервалов на 3 части с выбором границ ячеек из функциональных соображений [1]. Табл. 1 поясняет принятую топологию расположения показателей СВК ЭКГ ВР в ячейках; причем это расположение принято одинаковым для зубца Р и комплекса QRS.

Таблица 1.

Распределение показателей СВК по частотно-временным параметрам

| Частоты | Положение в зубце Р |          |       | Положение в комплексе QRS |          |       |
|---------|---------------------|----------|-------|---------------------------|----------|-------|
|         | Начало              | Середина | Конец | Начало                    | Середина | Конец |
| Низкие  | P1                  | P2       | P3    | Q1                        | Q2       | Q3    |
| Средние | P4                  | P5       | P6    | Q4                        | Q5       | Q6    |
| Высокие | P7                  | P8       | P9    | Q7                        | Q8       | Q9    |

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При верификации НРС нами использовались результаты автоматического анализа данных ХМ, дополненные врачом просмотром записи. Полученные данные продемонстрировали отсутствие существенных различий в среднесуточном количестве одиночных наджелудочковых экстрасистол (НЭС) между группами больных с различной длительностью анамнеза ПФП, тогда как у пациентов с ИБС с частой ЖЭС одиночных НЭС при ХМ было значительно меньше ( $P < 0,0001$ ).

Пароксизмы как устойчивой, так и неустойчивой ФП чаще всего встречались у пациентов с длительным анамнезом ПФП. Нарушения сердечного ритма в виде частой одиночной монотопной ЖЭС преобладали в группе 2 ( $p < 0,0001$ ). Желудочковые аритмии в виде эпизодов парной (в том числе групповой) ЖЭС также преобладали в группе 2. Необходимо отметить, что больные ИБС с преимущественно желудочковой электрической нестабильностью характеризовались преобладанием одиночных ЖЭС над НЭС.

Транзиторные нарушения атриовентрикулярной (АВ) и внутрижелудочковой проводимости в период СМ встречались у 3-6% от общего числа обследуемых и статистической значимости не имели. Все нарушения проводимости у обследуемых носили транзиторный характер. Больные с постоянной блокадой АВ проведения или с хронической блокадой правой или левой ножек пучка Гиса в исследование не включались.

АВ блокады разной степени регистрировались в покое или в ночные часы на фоне активации парасимпатического отдела ВНС у всех групп больных ИБС, (90-94% от общего числа пациентов, имевших нарушения проводимости), независимо от функционального класса стенокардии, тогда как преходящие блокады ножек пучка Гиса были тахизависимыми. Принимая за 100% всех лиц с транзиторными нарушениями проведения, только у 7% из них данные изменения возникали на фоне ишемических изменений ЭКГ и расценивались как ишемически обусловленные.

СМ позволило зарегистрировать ПФП только у 9% ( $p = 0,5$ ) больных 1 группы, причем возникновение устойчивых ПФП у данной категории обследованных не было ассоциировано с предшествующей отчетливой ишемизацией миокарда, и ФП возникала как в покое, так и при физической нагрузке. Данные факты не позволили четко отнести возникающие эпизоды ФП к определенному патофизиологическому типу ПФП (вагусному или адренергическому) и считать их ишемически обусловленными. Анализ данных показал, что СМ ЭКГ при сопоставлении с ВЭМ у больных ИБС с документированной ПФП дало возможность зарегистрировать данный вид НРС у меньшего количества обследуемых. В то же время процент выявления ишемической депрессии ST при ХМ значимо не отличался от данного показателя при ВЭМ во всех группах. Так, у больных 1 группы эпизоды ишемии регистрировались у 70% ( $p = 0,07$ ) и у 72% ( $p = 0,11$ ) обследуемых 2 группы.

Эффективная терапия препаратом III класса амиодароном характеризовалась достоверным увеличением продолжительности интервала QT ( $364,9 \pm 21,6$  мс и

$429,2 \pm 16,8$  мс,  $p < 0,05$ ) и удлинением FiP ( $132,3 \pm 2,9$  мс и  $147,1 \pm 2,4$  мс,  $p < 0,001$ ) а также увеличением  $RMS_{20}$  ( $1,7 \pm 0,3$  мкВ и  $2,9 \pm 0,5$  мкВ,  $p < 0,001$ ). В случае неэффективной терапии препаратами III класса наблюдалось увеличение продолжительности только интервала QT ( $374,9 \pm 13,6$  мс и  $417,2 \pm 14,9$  мс, соответственно,  $p < 0,05$ ). Частота регистрации ППП уменьшилась в зависимости от эффективности терапии на 10%, хотя результаты носят статистически незначимый характер. Отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) урежение частоты сердечных сокращений как на фоне эффективной, так и на фоне неэффективной терапии.

Проведение спектрально-временного анализа (СВР) ЭКГ ВР выявило, что при сравнении 1а и 1б подгрупп информативным является перераспределение пиков комплекса QRS между конечной частью комплекса на средних и высоких частотах (ячейки 6 и 9) и серединой комплекса на низких частотах (ячейка 2), а также концом комплекса на низких частотах (ячейка 3). В подгруппе пациентов с успешной терапией, в отличие от подгруппы 1б отмечалось отсутствие пиков всех составляющих всего частотного спектра в конечной части зубца Р.

При анализе показателей вегетативного статуса пациентов было выявлено следующее. При эффективном лечении амиодароном показатели rMSSD, повышенные до лечения по сравнению с группой 1б, достоверно увеличились в сравнении с исходными значениями ( $25,9 \pm 1,3$  мс и  $31,7 \pm 1,4$  мс, соответственно,  $p < 0,01$ ), что указывало на преобладание тонуса парасимпатической нервной системы на сердце исходно и еще большем увеличении этого воздействия после шестимесячной терапии. При этом отмечалась тенденция к уменьшению симпатической модуляции, показатель SDNN<sub>5</sub> уменьшился с  $56,7 \pm 3,4$  мс до  $50, \pm 3,5$  мс,  $p = 0,07$ ).

У больных с неэффективной терапией амиодароном наблюдалась обратная динамика в виде уменьшения rMSSD, что свидетельствует о возможном уменьшении вагусного воздействия в этой подгруппе. Следует отметить, что значения общей ВСР (SDNN) на фоне приема амиодарона увеличились во всех группах, но достоверные изменения наблюдались только в группе 1а ( $93,4 \pm 3,9$  мс и  $107,1 \pm 4,2$  мс, соответственно,  $p < 0,01$ ). У больных с эффективной терапией амиодароном наблюдалась достоверное уменьшение размеров ЛП сердца ( $53,4 \pm 0,3$  мс и  $47,1 \pm 0,2$  мс, соответственно,  $p < 0,05$ ).

В случае эффективной терапии препаратом II класса метопрололом в конце 6-месячного курса происходило достоверное уменьшение продолжительности показателя  $LAS_{40}$  ( $49,3 \pm 1,8$  мс и  $36,5 \pm 2,1$  мс, соответственно,  $p < 0,001$ ). При различении 2а и 2б подгрупп только по СВК зубца Р информативными оказались 3 ячейки (Р4, Р5 и Р7), а именно суммарное число пиков в них. Так у больных 2а подгруппы в среднем число пиков в этих ячейках оказалось больше, чем у больных 2б подгруппы. В СВК комплекса QRS информативными были уже 4 ячейки Q4, Q6, Q7 и Q9, причем наиболее значимой являлась разность между числом пиков в ячейке Q4 и в ячейках (Q6+Q9),  $p < 0,05$ .

Среди показателей ВСР в подгруппах как с эффективным ответом на проводимую терапию, так и с неэф-



Таблица 2.

*Результаты дисперсионного анализа для всех используемых показателей по исследуемым группам*

| Показатель        | ANOVA |         | Краскела-Уоллиса | Медианный критерий |
|-------------------|-------|---------|------------------|--------------------|
|                   | F     | P       |                  |                    |
| StQRS             | 4,27  | 0,0208  | 0,025            | 0,01               |
| LAS <sub>40</sub> | 5,45  | 0,0012  | 0,0003           | 0,0023             |
| RMS <sub>40</sub> | 0,93  | 0,6771  | 0,57             | 0,43               |
| FiP               | 19,72 | <0,0001 | <0,0001          | <0,0001            |
| D <sub>5</sub>    | 0,51  | 0,6782  | 0,60             | 0,45               |
| RMS <sub>20</sub> | 20,13 | <0,0001 | <0,0001          | <0,0001            |
| KCP               | 19,72 | 0,6782  | 0,60             | 0,45               |
| KDP               | 0,97  | 0,4068  | 0,61             | 0,65               |
| ТЗСЛЖ             | 0,62  | 0,6009  | 0,24             | 0,41               |
| ТМЖП              | 0,98  | 0,4028  | 0,30             | 0,33               |
| ФВ ЛЖ             | 5,45  | 0,0012  | 0,0003           | 0,0023             |
| ПЖ                | 0,21  | 0,6782  | 0,90             | 0,75               |
| ЛП                | 4,67  | 0,0363  | 0,064            | 0,01               |
| ПП                | 0,93  | 0,4029  | 0,61             | 0,69               |
| SDNN              | 20,17 | <0,0001 | <0,0001          | <0,0001            |
| SDNN <sub>5</sub> | 19,72 | <0,0001 | <0,0001          | <0,0001            |
| PNN <sub>50</sub> | 0,98  | 0,4028  | 0,30             | 0,33               |
| rMSSD             | 5,45  | 0,0012  | 0,0003           | 0,0023             |
| ЧСС               | 19,27 | <0,0001 | <0,0001          | <0,0001            |

фективным, отмечено достоверное уменьшение параметров, характеризующих симпатический тонус ВНС. Показатель SDNN<sub>5</sub> в подгруппе 2а уменьшился с 57,7±2,9 мс до 45,2±3,8 мс, (p<0,001), что объясняется β<sub>1</sub>-блокирующим действием метопролола на миокард. Показатель SDNN<sub>5</sub> в подгруппе 2б уменьшился с 59,5±3,8 мс до 55,6±4,5 мс, (p=0,06).

В подгруппах больных как с эффективной, так и с неэффективной антиаритмической терапией снижения общей ВСП не было, наоборот, имела место тенденция к увеличению показателя SDNN. Показатель rMSSD, характеризующий парасимпатическую модуляцию ВСП, после курса лечения был больше как в подгруппе 2а, так и в подгруппе 2б (с 25,2±3,1 мс до 31,5±2,4 мс и с 25,1±3,8 мс до 27,5±2,9 мс соответственно, p=0,06 и p=0,08). Метопролол в конце 6-месячного курса вызывал достоверное увеличение интервала RR (с 0,95±0,13 с до 1,03±0,12 с, p<0,001). Кроме того, отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ в обеих группах (p=0,03 и p=0,04 соответственно).

Таким образом, для всех групп обследуемых как с эффективным, так и с неэффективным ответом на проводимую антиаритмическую терапию в комплексе используемых методов (см. табл. 2) значимые статистические различия имели: четыре показателя ЭКГ ВР (FiP, RMS<sub>20</sub>, StQRS, LAS<sub>40</sub>), два показателя ЭхоКГ (ФВ ЛЖ и размер ЛП), три показателя вариабельности сердечного ритма (SDNN, SDNN<sub>5</sub>, RMSSD) и ЧСС.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что амиодарон увеличивает рефрактерность предсердий, желудочков, снижает пейсмекерную активность синусового и АВ узлов. Амиодарон обладает не только «антиэктопическим», но и антифибрилляторным эффектом. Полученные нами результаты, возможно, объясняются тем, что препараты III класса равномерно замедляют процесс реполяризации миокардиальных волокон, клеток синусового узла и АВ соединения, увеличивая их ЭПП. Таким образом, возможно, увеличение FiP связано с увеличением длительности нефильтрованного зубца Р за счет влияния препарата на проводящую систему предсердий. Анализ только одних показателей временного метода ЭКГ ВР для оценки ППП малоинформативен в связи с наложением процесса реполяризации предсердий на комплекс QRS. В связи с этим СВК ЭКГ ВР, показатели которого тоже отражают фрагментированную активность миокарда, возможно, является более тонким методом, позволяющим оценивать проводимую антиаритмическую терапию. Оценивая эффективность амиодарона, по-видимому, следует считать, что препарат изменяет параметры зубца Р на ЭКГ высокого разрешения в большей степени у тех пациентов, у которых он эффективен в предотвращении приступов ФП, что согласуется с литературными данными [4, 11].

В целом по данным литературы [3, 8, 9] эффективность β<sub>1</sub>-адреноблокаторов в лечении ЖЭС оценивается как умеренная. Нам представляется, что это связано с отсутствием критериев отбора пациентов при назначении β-адреноблокаторов. С.Ф.Соколов с соавт. (1999) в попытке идентификации так называемых «ад-

ренергических форм желудочковой эктопической активности» обратились к феномену зависимости частоты экстрасистол от ЧСС, что позволило им выделить группу пациентов, у которых ЖЭС была особо чувствительна к действию β-адреноблокаторов. В нашей работе мы не отбирали пациентов по этому критерию, что, возможно, дало невысокий процент эффективности проводимой терапии. Результаты исследования показали, что имеется прямая связь между положительным антиаритмическим действием метопролола и подавлением адренергических нейро-рефлекторных влияний.

Известно, что среди причин, влияющих на эффективность терапии метопрололом, можно выделить уменьшение симпатических влияний на ритм сердца и увеличение тонуса парасимпатического отдела по принципу «функциональной синергии» [7, 12]. Можно предположить, что отсутствие антиаритмического эффекта метопролола обусловлено либо истощением симпатических нейро-рефлекторных влияний, либо отсутствием роли симпато-адреналовой активации в аритмогенезе.

### ВЫВОДЫ

1. Эффективная антиаритмическая терапия препаратами II и III класса определенным образом изменяет показатели ЭКГ ВР, в то время как неэффективная терапия не влияет на них, что, по-видимому, связано с их индивидуальным воздействием на электрофизиологические параметры миокарда.
2. Эффективная профилактика у больных ИБС рецидивов пароксизмальной фибрилляции предсердий ами-

одароном сочетается с достоверным увеличением продолжительности фильтрованной волны Р, отсутствием средне- и высокочастотных составляющих в конечной ее части, удлинением интервала QT и преобладанием тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

3. Эффективная терапия больных ИБС с частой желудочковой экстрасистолией метопрололом сочетается с достоверным укорочением продолжительности низкоамплитудных сигналов в конечной части комплекса QRS, снижением симпатической активации вариабельности сердечного ритма и значительным урежением ЧСС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Гришаев С.Л., Тищенко О.Л. и др. Новый метод описания результатов спектрально-временного картирования ЭКГ-ВР и оценка его диагностической эффективности // Вест. Аритмологии. - 1999. - № 14. - С. 25-29.
2. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Адамян М.Г. и др. Клинико-функциональные особенности желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1998. - Т. 38, № 10. - С. 17-24.
3. Голицин С.П., Савельева И.В., Бакалов С.А. Лечение больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможности и ограничения // Кардиология. - 1998. - Т. 38, № 10. - С. 67-74.
4. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сыркин А.Л. и др. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти // Кардиология. - 1998. - № 12. - С. 64-73.
5. Кушаковский М. С. Аритмии сердца. - СПб.: «Фолиант», 1998. - 570 с.
6. Сулимов В.А. Медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: настоящее и будущее // Кардиология. - 1997. - № 7. - С. 69-75.
7. Шубик Ю.В. Лечение желудочковой экстрасистолии // Новости фармакотерапии. - 1997. - № 2. - С. 14-18.
8. Bigger J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death // Am. J. Cardiol. - 1984. - Vol. 54. - P. 3D-8D.
9. Braunwald E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / Ed. E. Braunwald. 6 ed. - Philadelphia.: «Sounders», 2001. - 1876 p.
10. Flaker G., Blacksheer J., McBride R. et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol. 20. - P. 527-532.
11. Haberl R., Jilge G., Pulter R., Steinbeck G. Spectral mapping of the electrocardiogram with Fourier transform for identification of patients with sustained ventricular tachycardia and coronary artery disease // Europ. Heart J. - 1989. - Vol. 10. - P. 316-322.
12. Holter N.J. New method for heart studies: continuous electrocardiography of active subjects over long period is now practical // Science. - 1961. - Vol. 134. - P. 1214-1223.
13. Lown B., Podrid P. J., Graboys T. B. et al. Consideration of current methods for drug selection in treating malignant ventricular arrhythmias // Amer. J. Cardiol. - 1987. - Vol. 60. - P. 3F - 9F.
14. Lown B., Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease // Circulation. - 1971. - Vol. 44. - P. 130-142.
15. Simson M.B. Use of signal in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction // Circulation. - 1981. - Vol. 64. - P. 235-242.

#### МЕТОД ОЦЕНКИ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА АМИОДАРОНА И МЕТОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*С.Л.Гришаев, А.Е.Аланичев, А.С.Свистов, В.П.Андреанов*

С целью изучения возможности применения методики спектрально-временного анализа электрокардиограмм высокого разрешения для оценки эффективности применения амиодарона и метопролола при частой желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) и пароксизмальной фибрилляции предсердий (ПФП) обследовано 100 больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Группу 1 составили больные ИБС (n=47), осложненной рецидивирующей ПФП с длительностью аритмического анамнеза более одного года, которым назначали амиодарон, в насыщающей дозе 800 мг/сутки с постепенным переходом на поддерживающую дозу 200 мг/сутки. Группу 2 составили больные ИБС (n=53) с частой ЖЭС (более 30 в час), которым назначали метопролол в дозе 100-200 мг/сутки. За шестимесячный период терапия оценивалась как эффективная или неэффективная. Критерием эффективной терапии ПФП являлось отсутствие рецидивов за указанный период. Терапию ЖЭС считали эффективной при снижении их количества на 50%, уменьшении ЖЭС высоких градаций на 90-100%, отсутствии эпизодов желудочковой тахикардии.

Всем обследуемым регистрировались ЭКГ высокого разрешения (ВР) с помощью аппаратуры «Geolink-Elektronics» (Россия). Применяли временной анализ по Симсону сигнал-усредненной ЭКГ (СУ ЭКГ). Для анализа использовались усредненные сигналы X, Y, и Z ЭКГ отведений по Франку. Эти сигналы подвергались фильтрации в диапазоне 40-250 Гц, частота дискретизации сигнала составляла 1000 Гц. По отфильтрованным компонентам строился полный вектор кардиосигнала в пространстве и исследовалось его изменение во времени. Использовались рекомендованные амплитудные и временные показатели ЭКГ ВР. Для зубца Р определялись FiP в (мс), D<sub>5</sub> в (мс) и RMS<sub>20</sub> в (мкВ), для комплекса QRS - StQRS в (мс), LAS<sub>40</sub> в (мс) и RMS<sub>40</sub> в (мкВ). Спектрально-временное картирование применялось в разработанной нами модификации выделения частотных экстремумов, которые («пики») представляют собой совокупность максимальных амплитуд зарегистрированных электрических колебаний на смежных частотах в ограниченном интервале времени. Проводилась группировка отдельных пиков по заранее выбранным частотно-временным областям.

Эффективная профилактика амиодароном рецидивов ПФП у больных ИБС сочеталась с достоверным увеличением продолжительности фильтрованной волны Р, отсутствием средне- и высокочастотных составляющих в конечной ее части, удлинением интервала QT и преобладанием тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. При эффективной терапии больных ИБС с частой ЖЭС метопрололом отмечается достоверное укорочение продолжительности низкоамплитудных сигналов в конечной части комплекса QRS, снижение симпатической активации вариабельности сердечного ритма и значительное урежение ЧСС. Таким образом эффективная антиаритмическая терапия препаратами II и III класса метопрололом и амиодароном определенным образом изменяет показатели ЭКГ ВР, в то время как неэффективная терапия не влияет на них, что, по-видимому, связано с их индивидуальным воздействием на электрофизиологические параметры миокарда.

#### METHOD FOR ASSESSMENT OF ANTIARRHYTHMIC EFFECT OF AMIODARONE AND METOPROLOL IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

*S.L. Grishaev, A.E. Alanichev, A.S. Svistov, V.P. Andrianov*

To study the potentialities of application of technique of spectral and time-domain analysis of high-resolution ECG for assessment of amiodarone and metoprolol in frequent ventricular premature contractions and paroxysmal atrial fibrillation, one hundred patients with coronary artery disease were examined. Group I consisted of coronary patients (n=47) with recurrent paroxysmal atrial fibrillation and arrhythmic history over one year. The patients were treated with amiodarone in a saturating dose of 800 mg/day with its gradual decrease to a supporting dose of 200 mg/day. Group II consisted of coronary patients (n=53) with frequent ventricular premature beats (more than 30 premature beats per hour) and treated with Metoprolol in a dose of 100-200 mg/day. Within a 6-month period, the treatment was assessed as effective or ineffective.

The absence of arrhythmia recurrences within the mentioned period was a criterion of effectiveness of the paroxysmal atrial fibrillation treatment. The treatment of ventricular premature beats was considered as effective in the case of their decrease by 50%, decrease in the number of high-grade ventricular premature beats by 90-100%, and absence of ventricular tachycardia episodes.

In all patients, high-resolution ECG was recorded by means of a device manufactured by Geolink-Elektronics Company (Russia). The temporal analysis of signal-averaged ECG by Simson was carried out. The averaged signals of X, Y, and Z ECG-leads by Frank were used. These signals were filtered in a diapason of 40-250 Hz, the frequency of signal discretization was 1000 Hz. On the basis of the filtered components, the complete spatial vector of cardiac signal was plotted, and its time-domain changes were studied. The recommended amplitude and time-domain indices of high-resolution ECG were used.  $FiP$  (ms),  $D_5$  (ms), and  $RMS_{20}$  (mV) indices were determined for P-wave;  $StQS$  (ms),  $LAS_{40}$  (ms), and  $RMS_{40}$  (mV), for QRS-complex. Spectral and time-domain mapping was used in a modified method of determination of frequency extremums developed by the authors, which (i.e., peaks) are a combination of maximal amplitudes of recorded electric oscillations at adjacent frequencies within a limited period of time. The peaks were grouped to pre-selected frequency-time-domain areas.

The effective prevention of paroxysmal atrial fibrillations by means of amiodarone in the patients with coronary artery disease was in correlation with the significantly increased duration of filtered P wave, the absence of intermediate- and low-frequency components of its final part, increased QT-interval duration, and prevalence of parasympathetic tone. In the case of an effective treatment with metoprolol of coronary patients with frequent ventricular premature beats, the significant shortening of duration of low-amplitude signals in the ending part of QRS-complex, decreased sympathetic activation of the heart rate variability, and significant decrease in heart rate were observed. Thus, the effective antiarrhythmic treatment with II- and III-class antiarrhythmics, metoprolol and amiodarone, results in changes (to a certain extent) of the high-resolution ECG parameters, whereas an ineffective treatment does not affect them, that is presumably resulted from their individual effect on the electrophysiological properties of myocardium.