

**ОБЗОР**

**А.Ш.Ревишвили, А.Ю.Григорьев, В.М.Воробьева, Н.Н.Ломидзе**

**ПОСТОЯННАЯ ФОРМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ЗАСТОЙНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО УЗЛА, ИМПЛАНТАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА, КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА ИЛИ ОПТИМАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ?**

*ИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва*

*Представлен анализ выживаемости и возможной тактики лечения пациентов с застойной сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий, описан мировой и собственный опыт применения ресинхронизирующих имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов и электрокардиостимуляторов в сочетании с радиочастотной аблацией атриовентрикулярного соединения.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, ресинхронизирующая терапия сердца, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, радиочастотная аблация атриовентрикулярного соединения, амиодарон.

*The analysis of survival and potential approach to management of patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation was presented; the successful experience of use of resynchronizing implantable cardioverters-defibrillators and pacemakers in combination with radiofrequency ablation of atrio-ventricular node was provided.*

**Key words:** atrial fibrillation, congestive heart failure, resynchronizing cardiac therapy, implantable cardioverter-defibrillator, radiofrequency ablation of atrio-ventricular node, Amiodarone.

Внезапная смерть играет лидирующую роль среди всех причин смерти, обусловленной сердечными заболеваниями у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (СН). СН - это больше, чем нарушение физиологии одного органа - это комплекс причин и множество клинических проявлений. В механизме развития данных изменений лежат взаимодействия между сократительными белками миокарда и увеличивающейся работой кальциевых каналов, что ведет к изменению биохимического состава клеток, а это, в свою очередь, изменяет нормальную физиологию органа. Увеличивающийся клеточный цикл и пролиферативные сигналы приводят к смерти дифференцированного кардиомиоцита, и он не может быть восстановлен. Доказано, что главную роль играют сигналы к пролиферации и стимуляции роста клеток. Конечные изменения в экспрессии гена модифицируют архитектуру клеток и их взаимное расположение между собой. Это компенсаторный эффект, но он является негативным и влияет на прогноз течения СН.

Архитектурные изменения сердца являются одной из основных причин клиники СН [1]. Как только эти изменения становятся клинически значимыми для пациента, 5-летняя выживаемость падает до 50% и менее. Аритмии, которые являются причиной половины летальных исходов пациентов с застойной СН, развиваются из-за увеличения полостей сердца и фиброза, который удлиняет и дезорганизует прохождение волны деполяризации. Другими причинами аритмий являются: аккумуляция кальция в триггерных зонах, снижение потенциала покоя, которое происходит во время блокирования натриевого насоса для накопления энергии, ацидоза и выведения внутриклеточного кальция [2].

Множеством исследований было показано статистически достоверное увеличение выживаемости

пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) по сравнению с пациентами, принимающими только медикаментозную терапию, однако это касается пациентов с СН ишемического генеза и желудочковой тахикардией в анамнезе [3]. Для определения факторов риска и выбора метода лечения для пациентов без анамнеза жизнеугрожающих желудочковых аритмий с выраженной СН или с СН неишемического генеза были проведены мультицентровые исследования такие, как: SCD-HeFT, GESICA, CHF-STAT, COMPANION, PAT-CHF, MADIT, MADIT II, MIRACLE, MUSTIC, MUSTT, InSync, Ventac CHF и др. Данные исследования должны были ответить на вопрос - какое лечение: оптимизированная фармакологическая терапия (ОФТ), ОФТ плюс ресинхронизирующая терапия (РСТ) электрокардиостимулятора (ЭКС) или ОФТ плюс РСТ в сочетании с ИКД - является методом выбора для пациентов с СН любого генеза и блоками ветвей пучка Гиса.

Европейское Общество Кардиологов обобщило опыт имплантации ресинхронизирующих устройств и принципы отбора пациентов для хирургического лечения [4]. Однако, с накоплением опыта и ростом количества пациентов, ведущие мировые исследователи столкнулись с сочетанной проблемой: многие пациенты с СН в силу многих причин имеют постоянную форму фибрилляции предсердий (ФП). Если атриовентрикулярное (АВ) проведение при этом скомпрометировано и пациент имеет брадикардическую форму ФП, то эффективность РСТ приближена к 100%. Но если пациент имеет тахисистолическую форму ФП, то эффективность РСТ снижена.

Снизить собственное АВ проведение помогают многочисленные фармакологические препараты, но при СН многие из них имеют ограниченное приме-

нение (например, блокаторы кальциевых каналов), а некоторые не могут быть назначены в необходимой дозировке в связи со сниженной насосной функцией левого желудочка (ЛЖ), и в такой ситуации врач имеет ограниченный набор инструментов для лечения пациента. С другой стороны, частота собственных сокращений при тахисистолической форме ФП негативно влияет на перфузию миокарда, и крайне негативно сказывается на перфузии ишемизированного миокарда. Таким образом, становится актуальным вопрос о проведении сравнительных исследований о выживаемости пациентов с СН на синусовом ритме и на ФП, и сравнении различных тактик лечения пациентов с СН и ФП.

В исследовании Multi SiTe pacing In Cardiomyopathy in Atrial Fibrillation (MUSTIC AF) были изучены 59 пациентов с рефрактерной к медикаментозной терапии СН III ФК по NYHA с постоянной формой фибрилляции предсердий, систолической дисфункцией ЛЖ, шириной QRS при стимуляции правого желудочка (ПЖ) более 200 мс [5]. Дизайн исследования состоял в следующем: всем пациентам имплантированы РСТ устройства, 1-й группе пациентов на 3 мес. активировалась только стимуляция ПЖ, 2-й группе - бивентрикулярная стимуляция. Через 3 мес. 1-й группе включали РСТ, а 2-й группе - только стимуляцию ПЖ. Оценивалось расстояние, которое пациент мог пройти за 6 мин., ФК по NYHA, качество жизни, пиковое потребление кислорода на нагрузке и госпитализация по причине ухудшения симптомов СН. Оказалось, что достоверного отличия между пациентами 2-х групп не существует. Однако, у тех пациентов обеих групп, у которых РСТ - стимуляция была  $\geq 85\%$ , уменьшились симптомы СН, увеличилась толерантность к нагрузке, улучшилось качество жизни, снизилась частота госпитализаций по причине ухудшения СН, началось достоверное ремоделирование ЛЖ [5]. Все описанные терапевтические эффекты оставались стабильными на протяжении 2 лет наблюдения у тех пациентов, у которых было  $\geq 85\%$  стимуляции.

В проспективном рандомизированном исследовании Optimal Pacing Site (OPSITE) [5, 6] сравнивалась стимуляция ПЖ и ЛЖ у пациентов с ФП и радиочастотной абляцией (РЧА) АВ соединения. В отчете были представлены 44 пациента. По сравнению со стимуляцией ПЖ, стимуляция ЛЖ дала увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на 5,7%, снижение регургитации на митральном клапане на 16,7%. Ширина QRS при стимуляции ЛЖ была на 4,8% меньше, чем при стимуляции ПЖ. При сравнении пациентов, на полученные результаты не оказало влияние наличие или отсутствие систолической дисфункции ЛЖ и/или наличие нативной блокады левой ножки пучка Гиса. Стабилизация и контроль частоты при постоянной форме ФП и РЧА АВ соединения улучшили ФВ ЛЖ в обеих группах стимуляции (ПЖ и ЛЖ).

I.Нау с соавт. [7] исследовали в остром периоде гемодинамику у пациентов с СН и АВ блокадой. Исследование проводилось при различных режимах стимуляции: стимуляции верхушки ПЖ, выводного отдела

ПЖ (ВОПЖ), свободной стенки ЛЖ и одновременно обоих желудочков (РСТ). Оказалось, что РСТ улучшает систолическую функцию лучше, чем стимуляция из 1 точки ( $p < 0,05$ ), и стимуляция только ЛЖ достоверно лучше стимуляции ПЖ. Однако, только РСТ улучшило диастолическую функцию ЛЖ (расслабление миокарда при постоянном объеме (isovolumic relaxation)). Эти данные получены у всех пациентов с АВ блокадой, ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  и ФК по NYHA II-IV, что показывает предпочтение при выборе РСТ вместо стимуляции ПЖ для таких пациентов. Эти данные также показывают, что при наличии АВ блокады РСТ предпочтительнее стимуляции только ЛЖ. Однако, вопрос о РСТ при АВ блокаде и нормальной ФВ ЛЖ требует дополнительных исследований [7].

В проспективном рандомизированном исследовании Post AV node ablation Evaluation (PAVE) были изучены пациенты после РЧА АВ соединения без систолической дисфункции ЛЖ. Здесь не было классических показаний к РСТ и пациенты не были «кандидатами» для РСТ. Только 30% исследованных пациентов были отнесены к ФК СН III по NYHA и средняя ФВ ЛЖ во всей группе составила  $45 \pm 15\%$ . Однако, через 6 мес. после операции в группе пациентов с РСТ была увеличена толерантность к физической нагрузке, ФВ ЛЖ и качество жизни. Более того, была определена прямая зависимость: чем выше ФК СН пациента, тем более выраженный эффект РСТ, особенно при ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  [5]. При мета-анализе данных исследований оказалось, что общая смертность пациентов в группах РСТ составила 7,1%, а в контрольных группах 14% при индексе риска 0,51 и 99% доверительном интервале между 0,22 и 1,16 ( $p < 0,01$ ) [5].

В исследовании Multicentre Longitudinal Observation Study (MILOS) [8] было обследовано 1285 пациентов с имплантированными РСТ устройствами, из них 1042 пациента имели синусовый ритм (СР) и 243 - постоянную форму ФП. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в группе с ФП контролировалась у 118 пациентов при помощи РЧА АВ соединения, а у 125 при помощи фармакологических препаратов с негативным инотропным эффектом. Период наблюдения составил 34 мес. За это время в группе СР погибли 170 пациентов, а в группе ФП - 39, что составило 8,4 и 8,9 человек за 1 год соответственно. Индекс риска общей смертности оказался схожим в обеих группах [0,9 (0,57-1,42),  $P = 0,64$  и 1,00 (0,60-1,66)  $p = 0,99$ , соответственно]. В группе ФП погибли 11 человек из 118 в подгруппе с РЧА АВ соединения и 28 из 125 в подгруппе с фармакологическим контролем ЧСС (смертность составила 4,3 и 15,2 на 100 человек в год, соответственно,  $p < 0,001$ ). Основной причиной смерти 105 пациентов из 1042 в группе СР и 28 пациентов из 243 в группе ФП стало прогрессирование СН. Индекс смертности в группе СР составил 5,2 (4,3-6,3 при 95% доверительном интервале), а в группе ФП - 6,3 (4,4-9,2 при 95% доверительном интервале) на 100 пролеченных пациентов в год.

Согласно дизайну исследования, все пациенты с ФП были разделены на 2 подгруппы: с фармакологическим контролем ЧСС и с хирургическим (РЧА АВ соединения). РЧА АВ соединения проводилась через 2

мес. после имплантации РСТ устройства. Показанием для РЧА АВ соединения служили данные телеметрии из РСТ устройства, в частности: процент навязанных комплексов - менее 85%, наличие «сливных», «псевдосливных» и конкурентных собственному проведению комплексов [9]. После РЧА АВ соединения отменялись дигоксин и амиодарон, а доза бета-блокатора увеличивалась (для корведилола с 14,6 мг/сут до 19,5 мг/сут,  $p < 0,001$ ). Если стимуляция была более 85%, то назначение комбинации негативных инотропных препаратов считалось эффективным, РЧА АВ соединения не проводилось и пациент относился к подгруппе фармакологического контроля. Если пациент любой из подгрупп имел клинически значимые пароксизмы ЖТ, то обязательно назначался амиодарон. Всем пациентам с ФП устанавливалась минимальная частота стимуляции 70 имп/мин, активировался режим частотной адаптации, максимальная частота ритмоведения устанавливалась в пределах 85% расчетной максимальной частоты для данного пациента. Более того, по наличию, активировались алгоритмы стабилизации желудочковой частоты, и/или регуляции желудочковой частоты, активировался триггерный режим [10].

В группе ФП всего погибли 39 пациентов: 28 из 125 в подгруппе фармакологического контроля ЧСС и 11 из 118 в подгруппе хирургического. Индекс смертности составил 14,2 (9,7-20,5 при 95% доверительном интервале) на 100 пролеченных пациентов в год для подгруппы фармакологического контроля ЧСС и 4,6 (2,5-8,2 при 95% доверительном интервале) на 100 пролеченных пациентов в год для подгруппы хирургического контроля ЧСС. Таким образом, общая смертность в подгруппе РЧА АВ соединения была достоверно меньше (индекс риска составил 0,26 (0,09-0,73) при 95% доверительном интервале,  $p = 0,01$ ). Что же касается внезапной сердечной смерти, то в подгруппе фармакологического контроля ЧСС погибли 2 пациента из 125, а в группе хирургического контроля - 4 из 118.

Мы проанализировали данные собственных наблюдений (35 пациентов). Всем пациентам в нашей группе были имплантированы РСТ-ИКД. Период наблюдения составил 53,0±39,4 мес. (15-64 мес.).

#### Результаты лечения пациентов с ЗСН (n=35, собственный материал)

Критерий	До лечения	После лечения	Изменение, %	P
Ширина QRS, мс	139,7±21,5	121,8±14,3	12,8 %	P<0,0001
ФВ ЛЖ, %	31,7±7,9	37,6±6,9	18,4 %	P<0,0001
MP	2,7±0,8	1,9±0,3	23,4 %	Н.д
dP/dT, мм рт.ст/с	344±214	558±216	33,1 %	Н.д
VTI, мм	22,1±6,7	27,3±5,2	23,6 %	P<0,0001
IVMD inter, мс	80±21	31±11	75,2 %	Н.д
IVMD intra, мс	120±32	43±20	74,4 %	Н.д
ФК СН, NYHA	3,26±0,83	2,3±0,84	28,8 %	P<0,0001

где, P - достоверность различий (критерий Вилкоксона), ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, MP - митральная регургитация, ФК СН - функциональный класс сердечной недостаточности

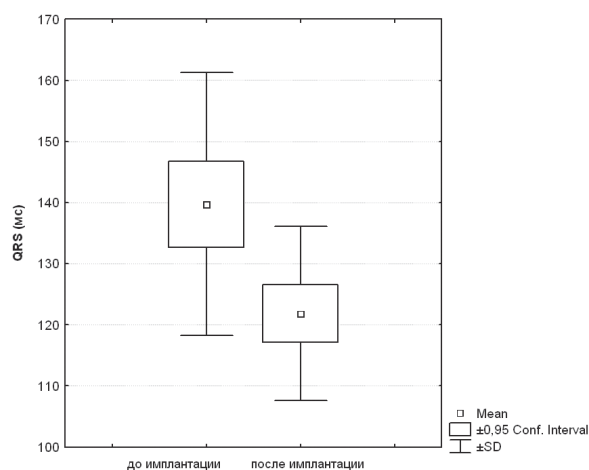


Рис. 1. Укорочение QRS в отдаленном периоде у пациентов с ЗСН (собственный материал).

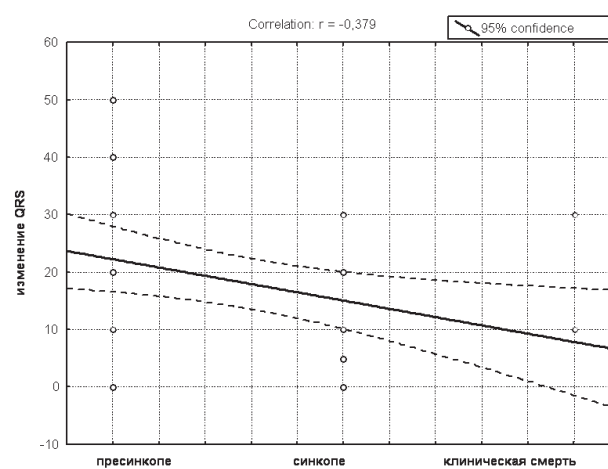


Рис. 2. Связь изменения QRS и аритмии в отдаленном периоде у пациентов с ЗСН (собственный материал)

Погибли 3 пациента. Причина смерти - прогрессирование СН и снижение насосной функции ЛЖ. Непосредственной причиной смерти была электромеханическая диссоциация. Особенностью собственной группы является тот факт, что в группу вошли пациенты с изначально тяжелой дисфункцией ЛЖ, СН IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ 16-20%. Оценка и коррек-

тировка результатов расчетных параметров каждого пациента проводилась с использованием 3-мерной эхокардиографии с объемной реконструкцией ЛЖ с учетом кинетики каждого из 18 сегментов в отдельности и двух желудочков одновременно. Расчет оптимальных временных параметров межжелудочковой задержки проводился с учётом индекса асинхронии ЛЖ, а также трансортального потока. Результаты лечения пациентов представлены в табл. 1. У пациентов отмечено укорочение QRS в отдаленном периоде (рис. 1), а также отмечена корреляционная

связь между изменением длительности QRS и наличием пресинкопе или внезапной смерти в анамнезе.

Из графика видно, чем «тяжелее» исходное состояние пациента, тем лучше он реагирует на ресинхронизирующую терапию (рис. 2). Также был отмечен «прогноз» эффективности лечения, который можно определить сразу после имплантации электродов, и установлена корреляционная связь между сужением QRS и увеличением ФВ ЛЖ в отдаленном периоде: чем больше изменился QRS, тем больше ФВ. По нашим наблюдениям снизилась частота ежегодных госпитализаций пациентов после имплантации РСТ устройств (рис. 3). Во время наблюдения собственной группы пациентов по анамнестическим данным и данным телеметрии из РСТ-ИКД у 25 из 35 пациентов были найдены гемодинамически значимые пароксизмы ЖТ либо ФЖ с синкопе, которые были успешно купированы ИКД, и таким образом, аритмическая смерть пациента была предотвращена [11]. На рис. 4 показана общая выживаемость и выживаемость пациентов с наличием ЖТ/ФЖ.

Таким образом РСТ достоверно улучшает клиническое течение СН, уменьшает размеры сердца и увеличивает ФВ ЛЖ [9]. А это, в свою очередь, коррелирует с уменьшением смертности в ближайшем и среднем периоде. Рядом авторов [9,11] описано достоверное улучшение выживаемости пациентов и уменьшение размеров сердца и в отдаленном периоде. Однако, все эти заключения были сделаны о пациентах с СН и СР. Что касается пациентов с СН и ФП, то исследований проведено не много и группы пациентов во всем мире небольшие. У пациентов с СН, ФП и сохраненным АВ проведением достоверных клинических улучшений в отдаленном периоде не найдено. А у пациентов с СН, ФП и РЧА АВ соединения достоверные клинические улучшения в отдаленном периоде описаны [9].

Данная обзорная статья имеет цель суммировать мировой и Европейский опыт лечения пациентов с ЗСН и ФП с использованием комбинированного хирургического подхода, увеличивая общую численность таких пациентов [9]. Драматически высокая

смертность пациентов с СН и ФП, находившихся на терапии РСТ + фармакологические препараты, позволяет рекомендовать использование РСТ + РЧА АВ соединения у пациентов с СН и ФП. Тем не менее, полученные данные требуют подтверждения рандомизированными и более масштабными исследованиями [12]. В 2007 г. Европейское Общество Кардиологов, основываясь на мнении экспертов, в Рекомендациях по Стимуляции сердца и Ресинхронизирующей терапии указало: для пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  с ФК III-IV по NYHA с постоянной формой ФП, получающих оптимальную фармакологическую терапию, показания к РЧА АВ соединения находятся в классе IIa с уровнем доказательств C [4]. Рекомендации Всероссийского Общества Аритмологов (2009) указывают также на следующие показания: пациенты с СН, у которых имеются симптомы NYHA класса III-IV, несмотря на оптимальную фармакологическую терапию, ФВ ЛЖ  $< 35\%$ , дилатация ЛЖ, с постоянной формой ФП имеют показания для РЧА АВ соединения, класс IIa: уровень доказанности C.

## ВЫВОДЫ

1. Всем пациентам с ФВ ЛЖ  $< 40\%$  показана имплантация ИКД для первичной профилактики внезапной смерти.
2. Всем пациентам с дисфункцией ЛЖ (систолической и диастолической), рефрактерной к оптимальной фармакологической терапии и диссинхронией по данным эхокардиографии показана имплантация ресинхронизирующего устройства (ЭКС или ИКД).
3. Всем пациентам с постоянной тахисистолической формой ФП и сниженной насосной функцией ЛЖ показана РЧА АВ соединения и имплантация ресинхронизирующего устройства.
4. У пациентов с постоянной формой ФП и имплантированным ресинхронизирующим устройством показана РЧА АВ соединения при количестве навязанных желудочковых комплексов  $< 85\%$ .
5. Всем пациентам с постоянной формой ФП, имплантированным ресинхронизирующим устройством и пароксизмами ЖТ показано использование амиодарона.

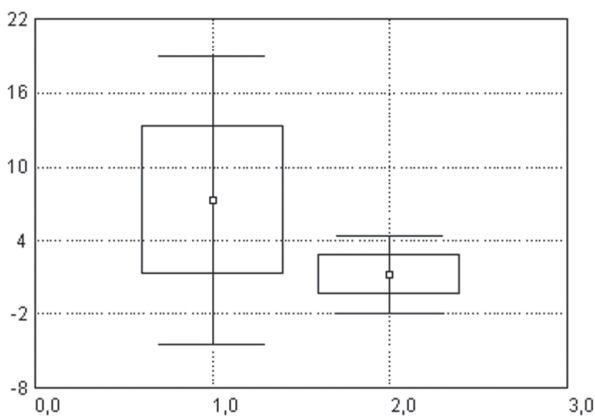


Рис. 5. Частота ежегодных госпитализаций до и после имплантации РСТ-ИКД в отдаленном периоде у пациентов с ЗСН (собственный материал)

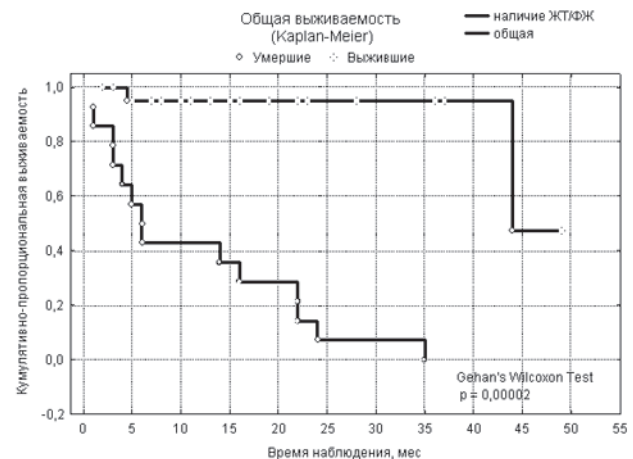


Рис. 6. Выживаемость пациентов с ЖТ/ФЖ и без ЖТ/ФЖ в отдаленном периоде у пациентов с ЗСН (собственный материал)



## ЛИТЕРАТУРА

1. Katz AM: Physiology of the Heart. Third edition 2000; 658-688.
2. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (SCDHeFT). In: Woosley RL, Singh SN, eds. Arrhythmia treatment and therapy: evaluation of clinical trial evidence. New York: Marcel Dekker, 2000:323-42.
3. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // *N Engl J Med* 2002; 346:877-83.
4. The Task Force For Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy // *Eur. Heart J.* 2007; 28:2256-2295.
5. Bradley D., Shen W.K. Atrioventricular junction ablation combined with either right ventricular pacing or cardiac resynchronization therapy for atrial fibrillation: the need for large-scale randomized trials // *Heart Rhythm* 2007;4:224-232.
6. Puggioni E., Brignole M., Gammage M., et al. Acute comparative effect of right and left ventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation // *J. Am Coll Cardiol* 2004; 43: 234-8.
7. Hay I., Melenovsky V., Fetis BJ, et al. Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation and atrioventricular nodal block // *Circulation* 2004;110:3404-10.
8. Gasparini M., Auricchio A., Metra M. et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation // *Eur. Heart J* 2008; 29: 1644-1652.
9. Gasparini M., Auricchio A., Regoli F. et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48:734-743.
10. Tse H.F., Newman D., Ellenbogen K.A. et al. Effects of ventricular rate regularization pacing on the quality of life and symptoms in patients with atrial fibrillation (AF SYMPTOMS study) // *Am. J. Cardiol.* 2004;94:938-941.
11. Бокерия Л.А., Оганов Р.Г., Ревшвили А.Ш. и соавт. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. ВНОА, издательство ЗАО Ас-конлайн. М., 2009 г.
12. Hamdan M.H., Freedman R.A., Gilbert E.M. et al. Atrioventricular Junction Ablation followed by Resynchronization Therapy in Patients with Congestive Heart Failure and Atrial Fibrillation (AVERT-AF) study design // *PACE* 2006;29:1081-1088.