

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: sgm@cardio.tsu.ru.

**Криволапов Сергей Николаевич**, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: cardiorhythm@mail.ru.

**Лебедев Денис Игоревич**, канд. мед. наук, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: titze@mail.ru.

**Курлов Игорь Олегович**, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных

нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: sitov\_p@mail.ru.

**Злобина Марина Викторовна**, врач отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: Zlobinam@rambler.ru.

**Соколов Александр Анатольевич**, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: falco@cardio.tsu.ru.

УДК 616.12-07

## ВЛИЯНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Д.И. Лебедев, Г.М. Савенкова, С.Н. Криволапов, Д.А. Баландин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск  
E-mail: titze@mail.ru

## IMPACT OF ATRIAL FIBRILLATION ON EFFICACY OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE

D.I. Lebedev, G.M. Savenkova, S.N. Krivolapov, D.A. Balandin

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Цель исследования: оценить влияние фибрилляции предсердий (ФП) на эффективность кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (СН). В исследование было включено 110 пациентов (56 женщин), средний возраст которых составил  $47,7 \pm 10,9$  лет, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III функционального класса (ФК) по NYHA с основным диагнозом "дилатационная кардиомиопатия" (ДКМП) и зарегистрированной постоянной формой ФП. Ширина комплекса QRS варьировала от 146 до 240 мс (средняя –  $183 \pm 32$  мс). Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), составила  $30,1 \pm 3,8\%$ , конечно-диастолический объем (КДО) составил  $272,4 \pm 49,8$  мл. Дистанция 6-минутной ходьбы составила  $247,8 \pm 57,3$  м. Оптимальная медикаментозная терапия ХСН была неэффективной на протяжении срока от 3 до 6 мес. Всем пациентам были имплантированы устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Контрольное обследование на фоне бивентрикулярной стимуляции было проведено через 36 мес. Анализ результатов СРТ в срок 36 мес. показал, что у 84 (76,4%) пациентов, имевших до начала лечения ФП и неэффективную антиаритмическую терапию, самопроизвольно восстановился синусовый ритм (СР). В этой группе за 3 года наблюдения ФВ изменилась с  $29,0 \pm 3,8$  до  $42,5 \pm 4,2\%$  ( $p < 0,0001$ ), прирост составил 18%, а КДО уменьшился с  $215,9 \pm 58,1$  до  $177,1 \pm 26,6$  мл ( $p < 0,0005$ ), в среднем на 48 мл. У 26 (23,6%) пациентов в течение 36 мес. сохранилась ФП, в их группе за 3 года наблюдения ФВ ЛЖ увеличилась с  $29,0 \pm 3,8$  до  $38,7 \pm 2,1\%$ , а прирост составил 9%, КДО уменьшился с  $215,9 \pm 58,1$  до  $200,7 \pm 39,1$  мл ( $p < 0,0005$ ), в среднем на 15 мл. Таким образом, у пациентов с ДКМП и тяжелой СН достижение СР является важной задачей, поскольку позволяет, как показывает наше исследование, добиться стабильного прироста ФВ и уменьшения размеров КДО на всем сроке проведения СРТ.

**Ключевые слова:** сердечная ресинхронизирующая терапия, фибрилляция предсердий, дилатационная кардиомиопатия.

The aim of the study was to evaluate impact of atrial fibrillation on efficacy of cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with severe heart failure. The study comprised 110 patients (56 women) aged  $47.7 \pm 10.9$  years with NYHA functional

class III chronic heart failure (CHF), main diagnosis of dilated cardiomyopathy (DCM), and registered permanent form of atrial fibrillation (AF). The QRS width varied from 146 ms to 240 ms (average  $183 \pm 32$  ms); left ventricular ejection fraction (EF) was  $30.1 \pm 3.8\%$ ; end diastolic volume (EDV) was  $272.4 \pm 49.8$  mL; and 6-minute walk distance was  $247.8 \pm 57.3$  m. Optimal drug therapy for CHF was inefficacious in these patients during three to six months. All patients were implanted with CRT device. Follow up examination in the presence of biventricular stimulation was conducted after 36 months of therapy. The analysis of the results of 36-month-long CRT demonstrated that sinus rhythm spontaneously restored in 84 patients (76.4%) who had AF and inefficacious antiarrhythmic therapy before the beginning of CRT. During three years of the study, EF increased in this patients' group by 18% from  $29.0 \pm 3.8\%$  to  $42.5 \pm 4.2\%$  ( $p < 0.0001$ ); EDV decreased by 48 mL from  $215.9 \pm 58.1$  mL to  $177.1 \pm 26.6$  mL ( $p < 0.0005$ ). Atrial fibrillation did not resolve in 26 patients (23.6%) during 36 months. In these patients, LV EF increased by 9% from  $29.0 \pm 3.8\%$  to  $38.7 \pm 2.1\%$ ; EDV decreased by 15% from  $215.9 \pm 58.1$  mL to  $200.7 \pm 39.1$  mL ( $p < 0.0005$ ). In conclusion, restoration of sinus rhythm is an important task in patients with DCM and severe heart failure because, according to our study, it enables to achieve stable EF increase and EDV decrease for the entire period of CRT.

**Key words:** cardiac resynchronization therapy, atrial fibrillation, dilated cardiomyopathy.

Одним из новых перспективных способов лечения ХСН является метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Согласно рекомендации по электрокардиостимуляции и СРТ, данный метод показан пациентам с хронической СН III–IV ФК, шириной комплекса QRS  $> 120$  мс и сниженной ФВ ЛЖ ( $\leq 35\%$ ), у которых проводимая консервативная терапия неэффективна [1]. В ряде многоцентровых исследований было показано, что СРТ, проводимая на фоне медикаментозной терапии, увеличивает выживаемость больных с высоким ФК ХСН, повышает качество жизни и улучшает систолическую функцию [2]. Однако успешность проведения данной процедуры ограничивается ее инвазивностью, высокой стоимостью и анатомической трудностью установки ресинхронизирующего устройства [3]. Кроме того, в 30% случаев имплантация кардиосинхронизирующего устройства не оказывает должного эффекта [4].

ФП встречается у многих пациентов с СН. Исследования, в которых изучалась эффективность СРТ у пациентов с СН и ФП, не многочисленны. Имеются данные нескольких одноцентровых нерандомизированных исследований с относительно небольшим количеством пациентов, показывающих улучшение клинических и эхокардиографических параметров при использовании СРТ у больных ХСН и постоянной или персистирующей ФП [17, 18]. По данным крупных исследований, от одной трети до половины пациентов с ХСН имеют ФП, что отрицательным образом сказывается как на течении ХСН, так и прогнозе в целом. Вследствие отсутствия предсердно-желудочковой синхронизации у пациентов с хронической формой ФП отмечается снижение систолической функции ЛЖ на 20–30%, что вносит существенный вклад в развитие симптомов ХСН. Проблема сочетания СН и ФП остается нерешенной, а стратегия терапии – неопределенной [5, 6]. На сегодняшний день нет работ, описывающих влияние спонтанного восстановления и поддержания СР на эффективность проводимой СРТ.

Цель исследования: оценить влияние ФП на эффективность кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с тяжелой СН.

## Материал и методы

В исследование было включено 110 пациентов (56 женщин, 54 мужчины), средний возраст которых составил  $47,7 \pm 10,9$  лет, с ХСН III ФК по NYHA, с основным диагнозом ДКМП и зарегистрированной постоянной фор-

мой ФП. Всем больным на базе Отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (рук. – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН С.В. Попов) НИИ кардиологии был выполнен полный комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований, включавший в себя сбор анамнеза, клиническое наблюдение, ЭКГ, биохимический и морфологический анализы крови, рентгенографию и ЭхоКГ. Ширина комплекса QRS варьировала от 146 до 240 мс (средняя –  $183 \pm 32$  мс). ФВ ЛЖ, по данным ЭхоКГ, составила  $30,1 \pm 3,8\%$ , КДО составил  $272,4 \pm 49,8$  мл. Дистанция 6-минутной ходьбы составила  $247,8 \pm 57,3$  м. Оптимальная медикаментозная терапия ХСН была не эффективной на протяжении срока от 3 до 6 мес. Всем пациентам были имплантированы устройства для бивентрикулярной стимуляции (установлены 3 электрода: в ушко правого предсердия, в области средних отделов межжелудочковой перегородки (МЖП) и в боковую вену ЛЖ), сформирована полная искусственная атриовентрикулярная блокада.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ “STATISTICA for WINDOWS” фирмы StatSoft Inc. Версия 6.0 по правилам вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента (с уровнем значимости 5%) для парных и непарных величин.

## Результаты

Контрольное обследование на фоне бивентрикулярной стимуляции было проведено через 12 и 36 мес. У всех пациентов в течение 36 мес. наблюдалась положительная клиническая динамика: увеличилась ФВ ЛЖ с  $30,1 \pm 3,8$  до  $42,8 \pm 4,8\%$  ( $p < 0,001$ ), ФК СН уменьшился с III до II, дистанция 6-минутной ходьбы увеличилась с  $290,5 \pm 64,3$  до  $377,2 \pm 45,3$  м ( $p < 0,001$ ). Наметилась тенденция к уменьшению КДО ЛЖ с  $220,7 \pm 50,9$  до  $197,9 \pm 47,8$  мл ( $p < 0,005$ ).

Анализ результатов СРТ в срок 36 мес. показал, что у 84 (76,4%) пациентов, имевших до начала лечения ФП и неэффективную антиаритмическую терапию, самопроизвольно восстановился СР, что было выявлено при считывании данных с имплантированных устройств, записи ЭКГ и суточном мониторинге по методу Холтера. При этом в течение первых 12 мес. самопроизвольно ритм восстановился у 60 (54,5%) пациентов, а в последующие 24 мес. – у 24 (21,8%). У 26 (23,6%) пациентов сохранилась ФП, несмотря на подбор антиаритмических препаратов.

С целью оценки влияния спонтанного восстановления СР на результаты СРТ пациенты были разделены на 2 подгруппы, по принципу регистрации ФП через 36 мес. от начала бивентрикулярной стимуляции. Проводилась оценка изменения показателей ФВ ЛЖ и КДО ЛЖ. У пациентов, имевших до КРТ ФП и восстановление СР через 12 мес., ФВ ЛЖ увеличилась до  $35,9 \pm 2,7\%$ , прирост в среднем составил 8%. В течение последующих 24 мес. у этих пациентов ФВ ЛЖ увеличилась до  $42,5 \pm 4,2\%$ , прирост составил 10%, а за 3 года наблюдения ФВ изменилась с  $29,0 \pm 3,8$  до  $42,5 \pm 4,2\%$  ( $p < 0,0001$ ), прирост составил 18%. Пациенты, у которых сохранялась ФП через 12 мес., произошло увеличение ФВ ЛЖ до  $37,0 \pm 2,9\%$ , прирост в среднем составил 8%, а к 36 мес. наблюдения ФВ увеличилась до  $38,7 \pm 2,1\%$ , прирост составил 1%. Таким образом, за 3 года наблюдения у них ФВ ЛЖ увеличилась с  $29,0 \pm 3,8$  до  $38,7 \pm 2,1\%$ , а прирост составил 9%. Проводя анализ полученных данных, мы выявили, что сохранение и восстановление СР на фоне СРТ позволяет достигнуть более стабильного прироста ФВ ЛЖ, в отличие от пациентов с постоянной формой ФП, что напрямую улучшает клиническое течение тяжелой ХСН.

В подгруппе пациентов с наличием ФП и восстановившимся СР через 12 мес. отмечалось уменьшение КДО до  $212,5 \pm 34,3$ , в среднем на 18 мл, а через 24 мес. уменьшилось до  $177,1 \pm 26,6$  мл, в среднем на 30 мл. Таким образом, динамика уменьшения КДО у пациентов с исходной ФП и восстановившимся СР – с  $215,9 \pm 58,1$  до  $177,1 \pm 26,6$  мл ( $p < 0,0005$ ), в среднем на 48 мл. У пациентов с постоянной формой ФП КДО уменьшился через 12 мес. до  $202,7 \pm 61,8$  мл, в среднем на 10 мл, а через 3 года КДО уменьшился до  $200,7 \pm 39,1$  мл, в среднем на 5 мл. Таким образом, за 36 мес. наблюдения КДО уменьшился с  $215,9 \pm 58,1$  до  $200,7 \pm 39,1$  мл ( $p < 0,0005$ ), в среднем на 15 мл. Полученные данные позволяют говорить о положительном влиянии поддержания (сохранения) СР на течение тяжелой ХСН, в частности, на уменьшение размеров КДО.

## Обсуждение

На сегодняшний день СРТ, безусловно, является эффективным методом лечения пациентов с электромеханической диссинхронией и тяжелой СН, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии. Многие рандомизированные многоцентровые клинические исследования доказали клиническую эффективность данного метода лечения через 6 мес. и более после имплантации ресинхронизирующих кардиостимуляторов [7–12]. На сегодняшний день отбор кандидатов на СРТ, как правило, проводится на основании данных клинического статуса, ЭхоКГ показателей сократительной функции миокарда, а также значительной левожелудочковой диссинхронии по данным ЭхоКГ и электрокардиографии [13]. Немалый вклад в развитие СН вносят сердечные аритмии. Самой распространенной и прогностически неблагоприятной в отношении СН аритмией является ФП. Появление ФП запускает каскад патофизиологических процессов, которые не только способствуют ее появлению, но и утяжеляют СН. В то же время СН – это фактор, способ-

ствующий не только появлению ФП, но и быстрому ее прогрессированию в постоянную форму. Эпизоды ФП регистрируются в среднем от 10% при II классе СН, до 40–50% при IV классе СН [14]. При возникновении ФП резко ухудшаются гемодинамические показатели, а восстановление ритма приводит к их регрессу [15].

В нашем исследовании была выявлена закономерность между восстановлением и поддержанием СР и улучшением сократительных показателей на фоне СРТ. Объяснение выявленной зависимости между СР и статистически достоверным приростом ФВ и уменьшением КДО у пациентов с ДКМП заключается, на наш взгляд, в ряде механизмов. Первым является синхронизация сокращений между предсердиями и желудочками, что делает бивентрикулярную стимуляцию КРТ более физиологичной и тем самым стимулирует процессы обратного ремоделирования миокарда. Это подтверждается тем, что у пациентов со спонтанно восстановившимся СР прирост ФВ ЛЖ и уменьшение КДО более значителен, чем у пациентов с постоянной формой ФП в течение всего периода наблюдения (18% и 48 мл против 9% и 15 мл соответственно). Таким образом, мы считаем, что достижение предсердно-желудочковой синхронизации сокращения на фоне бивентрикулярной стимуляции позволяет повысить эффективность СРТ. Всем пациентам был имплантирован электрод в правое предсердие, даже пациентам с постоянной формой ФП и созданной полной искусственной атриовентрикулярной блокадой. Таким образом, при спонтанном восстановлении СР у этих пациентов достигалась предсердно-желудочковая синхронизация, что повышало эффективность СРТ, это убедительно показали результаты исследования. Вторым механизмом является снижение активации симпатико-адреналовой системы. На наш взгляд, СРТ оказывает влияние на симпатико-адреналовую систему, снижая ее активность и тем самым способствует спонтанному восстановлению СР и его поддержанию. Этот факт свидетельствует о снижении активации симпатико-адреналовой системы под влиянием ресинхронизирующей терапии, что в последующем было подтверждено в ряде экспериментальных работ [16]. Таким образом, у пациентов с ДКМП и тяжелой СН достижение СР является важной задачей, поскольку позволяет, как показывает наше исследование, добиться стабильного прироста ФВ и уменьшения размеров КДО на всем сроке проведения СРТ.

Анализируя полученные данные и сравнивая их с данными крупных многоцентровых экспериментальных трудов по СРТ, было найдено подтверждение эффективности проводимой терапии в результатах исследования MIRACLE. «Согласно результатам анализа динамики ЭхоКГ параметров, у пациентов ресинхронизирующая ЭКС приводит к увеличению фракции изгнания ЛЖ уже в раннем послеоперационном периоде. Через 3 мес. после начала бивентрикулярной стимуляции уменьшаются КДО ЛЖ, снижаются степень митральной регургитации и давление в легочной артерии. Наличие у пациентов СР в значительной степени может повысить эффективность проводимой СРТ. По сути, у пациентов с ХСН происходят процессы обратного ремоделирования ЛЖ, которые сопровождаются снижением ФК СН, повышением качества жиз-

ни и переносимости физических нагрузок" [19].

Таким образом, у пациентов с ДКМП и тяжелой СН достижение СР является важной задачей, поскольку позволяет, как показывает наше исследование, добиться стабильного прироста ФВ и уменьшения размеров КДО на всем сроке проведения СРТ.

## Литература

1. Рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии ESC 2013 // Рос. кардиологический журнал. – 2004. – № 4(108).
2. Faran A. et al. Cardiac resynchronisation therapy in patients with endstage heart failure – long-term follow-up // Kardiologia Polska. – 2008. – Vol. 66, No. 1. – P. 19–26.
3. Никифоров В.С. и др. Ресинхронизация работы сердца – современный метод коррекции хронической сердечной недостаточности // Рос. кардиологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 87–93.
4. Notabartolo D. et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 94, No. 6. – P. 817–820.
5. Tolosana J.M., Hernandez Madrid A., Brugada J. et al. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 102. – P. 444–449.
6. Gasparini M., Lunati M., Santini M. et al. INSYNC/INSYNC ICD ITALIAN Registry Investigators. Long-term survival in patients treated with cardiac resynchronization therapy: a 3-year follow-up study from the InSync/InSync ICD Italian Registry // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2006. – Vol. 29, suppl. 2. – P. S2–S10.
7. Cleland J.G. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, No. 15. – P. 1539–1549.
8. Abraham W.T. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346, No. 24. – P. 1845–1853.
9. Bristow M.R. et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, No. 21. – P. 2140–2150.
10. Burri H. et al. Improvement in cardiac sympathetic nerve activity in responders to resynchronization therapy // Europace. – 2008. – Vol. 10, No. 3. – P. 374–378.
11. Abraham W.T. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346, No. 24. – P. 1845–1853.
12. Gras D. et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – Vol. 4, No. 3. – P. 311–320.
13. Bax J.J. et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, No. 1. – P. 1–9.
14. Ehrlich J.R., Nattel S., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation and

congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2002. – Vol. 13, No. 4. – P. 399–405.

15. Pozzoli M., Cioffi G., Traversi E. et al. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32, No. 1. – P. 197–204.
16. Bax J.J., Abraham T., Barold S.S. et al. Cardiac resynchronization therapy: part 1 – issues before device implantation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 2153–2167.
17. Leon A., Greenberg J., Kanuru N. et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 1258–1263.
18. Molhoek S.G., Bax J.J., Bleeker G.B. et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 94, No. 12. – P. 1506–1509.
19. Abraham W., Fisher W., Smith A. et al. MIRACLE study group. Multicenter InSync randomized clinical evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1845–1853.

Поступила 20.02.2015

## Сведения об авторах

**Лебедев Денис Игоревич**, канд. мед. наук, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: titze@mail.ru.

**Савенкова Галина Михайловна**, канд. мед. наук, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: sgm@cardio.tsu.ru.

**Криволапов Сергей Николаевич**, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: cardiorhythm@mail.ru.

**Баландин Дмитрий Андреевич**, врач-анестезиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.