

УДК 616.12-07

*Д.И. Лебедев\*, С.Н. Криволапов, Р.Е. Баталов, М.В. Злобина, С.В. Попов*

## ВЛИЯЕТ ЛИ ВОССТАНОВЛЕНИЕ СИНУСОВОГО РИТМА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

**Контактная информация:** \*Д.И. Лебедев – к.м.н., врач-хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Томск, ул. Киевская, 111 а; e-mail: titze@mail.ru; тел. +7 (913) 845-65-92

**Цель исследования** Оценка влияния восстановления синусового ритма у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и постоянной фибрилляцией предсердий на эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии. В исследование было включено 150 пациентов (76 женщин), средний возраст которых составил  $47,7 \pm 10,9$  лет с ХСН III функционального класса (ФК) по NYHA с основным диагнозом дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) и зарегистрированной постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП). Ширина комплекса QRS варьировала от 146 мс до 240 мс (средняя  $183 \pm 32$  мс). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ по данным Эхо-КГ 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 трех до шести месяцев. Всем пациентам были имплантированы СРТ-устройства. Контрольное обследование на фоне бивентрикулярной стимуляции было проведено через 36 месяцев. Анализ результатов СРТ в срок 36 месяцев показал, что у 115 (76,7%) пациентов, имевших до начала лечения ФП и неэффективную антиаритмическую терапию, самопроизвольно восстановился СР. В этой группе за 3 года наблюдения ФВ изменилась с  $29,0 \pm 3,8\%$  до  $42,5 \pm 4,2\%$  ( $p < 0,0001$ ), а прирост составил 18%, а КДО уменьшился с  $215,9 \pm 58,1$  мл до  $177,1 \pm 26,6$  мл ( $p < 0,0005$ ), в среднем на 48 мл. У 35 (23,3%) пациентов в течении 36 месяцев сохранялась 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%, а КДО уменьшился с  $215,9 \pm 58,1$  мл до  $200,7 \pm 39,1$  мл. ( $p < 0,0005$ ), в среднем на 15 мл. Таким образом, у пациентов с ДКМП и тяжелой сердечной недостаточностью 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.

*D.I. Lebedev, S.N. Krivolapov, R.E. Batalov, M.V. Zlobina, S.V. Popov*

## IF SYNUS RHYTHM RESTORATION IMPACTS EFFICIENCY OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE CARDIAC INSUFFICIENCY AND CONSTANT ATRIAL FIBRILLATION

Scientific Research Institute of Cardiology, Tomsky SIMC, Scientific Research Institute of Cardiology, Tomsky National Research Medical Center of Russian Scientific Academy, Tomsk, Russia

We analyzed influence of sinus rhythm restoration in patients with severe heart insufficiency and permanent atrial fibrillation on efficiency of cardiac resynchronization therapy. In the study we included 150 patients (76 female patients), mean age was  $47,7 \pm 10,9$  years, with chronic cardiac insufficiency III functional class (FC) according to NYHA with main diagnosis dilated cardiomyopathy (DCMP) and registered stable form of atrial fibrillation (AF). Complex QRS width varied from 146 ms to 240 ms (mean  $183 \pm 32$  ms), ejection fraction (EF) of left ventricle was  $30,1 \pm 3,8\%$ , EDV was  $272,4 \pm 49,8$  ml. six-minute distance was  $247,8 \pm 57,3$  m. Optimal medical therapy for CCI was ineffective from three to six months. All patients had CRT devices. Control assessment was performed in 36 months. Analysis of CRT results, for 36 months, demonstrated improved HR in 115 (76,7%). In this group for 3-year follow

up period EF changed from  $29,0 \pm 3,8\%$  to  $42,5 \pm 4,2\%$  ( $p < 0,0001$ ), and increase rate was 18%, EDV decreased from  $215,9 \pm 58,1$  ml to  $177,1 \pm 26,6$  ml ( $p < 0,0005$ ), to 48 ml in general. In 35 (23,3%) patients during 36 months AF preserved, and in this group for 3 years, LV EF increased from  $29,0 \pm 3,8\%$  to  $38,7 \pm 2,1\%$ , and increase rate was 9%, EDV decreased from  $215,9 \pm 58,1$  ml to  $200,7 \pm 39,1$  ml ( $p < 0,0005$ ), to 15ml in general.

Thus, in patients with DCMP and severe cardiac insufficiency SR is a serious task, as it enables to achieve stable increase of EF and reduce EDV during all period of CRT.

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

Одним из новых перспективных способов лечения хронической сердечной недостаточности (СН) является метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Согласно рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии данный метод показан пациентам с хронической СН III-IV функционального класса (ФК), шириной комплекса QRS  $> 120$  мс и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (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 функциональным классом хронической СН, 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].

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

Цель исследования – оценить влияние восстановления синусового ритма у пациентов с тяжелой сер-

дечной недостаточностью и постоянной фибрилляцией предсердий на эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии.

#### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 150 пациентов (76 женщин), средний возраст которых составил  $47,7 \pm 10,9$  лет, с ХСН III функционального класса (ФК) по NYHA с основным диагнозом дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) и зарегистрированной постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП). Всем больным был выполнен полный комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований, включавший в себя сбор анамнеза, клиническое наблюдение, ЭКГ, биохимический и морфологический анализы крови, рентгенографию и эхокардиографию. Ширина комплекса QRS варьировала от 146 мс до 240 мс (средняя  $183 \pm 32$  мс), фракция выброса (ФВ) ЛЖ по данным Эхо-КГ 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 трех до шести месяцев. Всем пациентам были имплантированы устройства для бивентрикулярной стимуляции (установлены 3 электрода: в ушко правого предсердия, в области средних отделов МЖП и в боковую вену левого желудочка), 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 месяцев. У всех пациентов в течение 36 месяцев 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  $290,5 \pm 64,3$  м 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 месяцев показал, что у 115 (76,7%) пациентов, имевших до нача-

ла лечения ФП и неэффективную антиаритмическую терапию, самопроизвольно восстановился синусовый ритм, что было выявлено при считывании данных с имплантированных устройств, записи ЭКГ и суточного мониторирования по методу Холтера. При этом в течение первых 12 месяцев самопроизвольно ритм восстановился у 82 (54,7%) пациентов, а в последующие 24 месяца – у 33 (22,0%). У 35 (23,3%) пациентов сохранилась ФП, несмотря на подбор антиаритмических препаратов.

С целью оценки влияния спонтанного восстановления СР на результаты СРТ, пациенты были разделены на две подгруппы, по принципу регистрации ФП через 36 месяцев от начала бивентрикулярной стимуляции. Проводилась оценка изменения показателей ФВ ЛЖ и КДО ЛЖ.

У пациентов, имевших до КРТ, ФП и восстановившимся СР через 12 месяцев, ФВ ЛЖ увеличилась до  $35,9 \pm 2,7\%$ , прирост в среднем составил 8%. В течение последующих 24 месяцев 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  $42,5 \pm 4,2\%$  ( $p < 0,0001$ ), а прирост составил 18%. Пациенты, у которых сохранялась ФП, через 12 месяцев произошло увеличение ФВ ЛЖ до  $37,0 \pm 2,9\%$ , прирост в среднем составил 8%, а к 36 месяцам наблюдения ФВ увеличилась до  $38,7 \pm 2,1\%$ , а 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 месяцев отмечалось уменьшение КДО до  $212,5 \pm 34,3$ , в среднем на 18 мл, а через 24 месяца 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  $215,9 \pm 58,1$  мл 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 месяцев 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 месяцев наблюдения уменьшение КДО составило с  $215,9 \pm 58,1$  мл 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 результатов**

На сегодняшний день СРТ, безусловно, является эффективным методом лечения пациентов с электро-

механической диссинхронией и тяжелой сердечной недостаточностью, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии. Многие рандомизированные многоцентровые клинические исследования доказали клиническую эффективность данного метода лечения через 6 месяцев и более после имплантации ресинхронизирующих кардиостимуляторов [7, 8, 9, 10, 11, 12]. На сегодняшний день отбор кандидатов на СРТ, как правило, проводится на основании данных клинического статуса, эхокардиографических показателей сократительной функции миокарда, а также значений 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, способствующий 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 было 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, и 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 сердечной недостаточностью достижение СР является важной задачей, поскольку позволяет, как показывает наше исследование, добиться стабильного прироста ФВ и уменьшения размеров КДО на всем сроке проведения СРТ.

#### Выводы

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 эхокардиографических параметров у пациентов ресинхронизирующая ЭКС приводит к увеличению фракции изгнания левого желудочка уже в раннем послеоперационном периоде. Через 3 месяца после начала бивентрикулярной стимуляции уменьшаются конечно-диастолический объем левого желудочка, 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 левого желудочка, которые сопровождаются снижением функционального класса сердечной недостаточности, повышением качества жизни и переносимости физических нагрузок [19, 20].

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

#### Литература

1. Рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии ESC 2013. Российский кардиологический журнал №4 (108). 2014 г.
2. Cardiac resynchronisation therapy in patients with endstage heart failure – long-term follow-up / A. Faran [et al.] // *Kardiologia Polska*. – 2008. – Vol. 66, № 1. – P. 19 – 26.
3. Ресинхронизация работы сердца – современный метод коррекции хронической сердечной недостаточности / В.С. Никифоров [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2005. – № 4. – С. 87 – 93.
4. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor

of response to cardiac resynchronization therapy / D. Notabartolo [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94, № 6. – P. 817 – 820.

5. Tolosana JM, 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* 102 2008 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;29 Suppl 2: S2 – S10.

7. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure / J.G. Cleland [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 15. – P.1539 – 1549.

8. Cardiac resynchronization in chronic heart failure / W.T. Abraham [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, № 24. – P.1845 – 1853.

9. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure / M.R. Bristow [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 21. – P. 2140 – 2150.

10. Improvement in cardiac sympathetic nerve activity in responders to resynchronization therapy / H. Burri [et al.] // *Europace*. – 2008. – Vol.10, № 3. – P. 374 – 378.

11. Cardiac resynchronization in chronic heart failure / W.T. Abraham [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, № 24. – P. 1845 – 1853.

12. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study / D. Gras [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4, №3. – P. 311 – 320.

13. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use / J.J.Bax [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, № 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, N 4. P. 399 – 405.

15. 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 / M. Pozzoli, G. Cioffi, E. Traversi et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 32, N 1. P. 197 – 204.

16. Cardiac resynchronization therapy: part 1 - issues before device implantation / J.J. Bax, T. Abraham, S.S.

Barold et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. P. 2153 – 2167.

17. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation / A. Leon, J. Greenberg, N. Kanuru et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 39. P. 1258 – 1263.

18. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation / S.G. Molhoek, J.J. Bax, G.B. Bleeker et al. // Am. J. Cardiol. 2004. Vol. 94, N 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.

20. Лебедев Д.И., Злобина М.В., Гуля М.О., Савенкова Г.М., Криволапов С.Н., Попов С.В. Новые методы отбора пациентов с неишемической кардиомиопатией для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский кардиологический журнал. 2015; (11): 29 – 34.

*Статья поступила 10.02.2017 г.*