



Nikolajs Ņesterovičs

**DAŽĀDU SIRDS  
ELEKTROSTIMULĀCIJAS  
METOŽU SALĪDZINĀJUMS  
PACIENTIEM AR SIRDS MAZSPĒJU  
UN PASTĀVĪGU PRIEKŠKAMBARU  
MIRGOŠANU**

Promocijas darbs  
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai  
Specialitāte – internā medicīna, kardioloģija

Rīga, 2012



RĪGAS STRADIŅA  
UNIVERSITĀTE

Nikolajs Nesterovičs

**DAŽĀDU SIRDS ELEKTROSTIMULĀCIJAS  
METOŽU SALĪDZINĀJUMS  
PACIENTIEM AR SIRDS MAZSPĒJU  
UN PASTĀVĪGU PRIEKŠKAMBARU  
MIRGOŠANU**

Promocijas darbs  
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – internā medicīna, kardioloģija

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med., asociētais profesors *Oskars Kalējs*

Dr. med., profesors *Aivars Lejnieks*



Promocijas darbs veikts ar ESF projekta „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu.

Rīga, 2012

022.100.2/22

## ANOTĀCIJA

Promocijas darbs „Dažādu sirds elektrostimulācijas metožu salīdzinājums pacientiem ar sirds mazspēju un pastāvīgu priekškambaru mirgošanu” ir veltīts vienai no aktuālākajām mūsdienu kardioloģijas problēmām – sirds kambaru frekvences kontrolei pacientiem ar pastāvīgu, farmakoterapijai nepakļāvīgu, augsti simptomātisku priekškambaru mirgošanu.

Pēc 2000.gada notikušas būtiskas izmaiņas smagas sirds mazspējas ārstēšanas taktikas izvēlē. Īpaši tas skar pacientus ar pastāvīgu (hronisku) priekškambaru mirgošanu (PM). Gan 20. gadsimta 90-tajos gados, gan 2000-o gadu sākumā atrioventrikulārā (A/V) savienojuma radiofrekvētā katetralācija (RFKA) ar sekojošu elektrokardiostimulatora (EKS) implantāciju (starptautiskajā literatūrā pazīstama kā „*Ablate and Pace*” metode) ir bijusi un paliek viena no izvēles metodēm sirds frekvences kontrolē pacientiem ar pastāvīgu PM un hronisku sirds mazspēju (HSM), taču eksistē arī pietiekami pretrunīgi dati par ilgtermiņa efektivitāti.

Stabilie rezultāti, kas sasniegti ar Hisa kūlīša RFKA un sekojošu EKS implantāciju 90-tajos gados, attālākā laika posma kontrole uzrāda sarežģījumus sakarā ar sirds mazspējas attīstību. Pielietotā labā kambara galotnes stimulācija (*Apical pacing*) jau 90-to gadu beigās tika pakļauta kritikai kā nefizioloģiska un sirds mazspēju sekmējoša. 1994.gadā klīniskajā praksē sāka pielietot specifisku sirds elektrostimulācijas metodi (CRT) ar sirds kameru resinhronizāciju, izmantojot simultānu labā un kreisā kambara stimulāciju. Metode attīstījās un 2005. gadā publicētais CARE – HF pētījums pārliecinoši apstiprināja tās efektivitāti smagiem sirds mazspējas pacientiem. Metodi kombinācijā ar A/V savienojuma RFKA aplūkoja multicentru 2007. gada pētījumi MILOS un *Neymayer* 2008. gadā. Rezultāti apliecināja metodes efektivitāti smagas sirds mazspējas pacientiem, taču tajā pat laikā pētījumos REVERSE, MADIT – CRT un RAFT (2009.-2011. gadu publikācijas) CRT metodikas efektivitāte pierādīja sevi sirds mazspējas pacientiem arī ar mērena smaguma klīnisko gaitu.

Tomēr, neraugoties uz to, ir palikuši neskaidri un neatbildēti vairāki jautājumi.

Izņemot neliela apjoma pētījumus (Ziemeļitālijas grupa, HOBIPACE), trūkst ilgāka laika novērojumu datu par sirds mazspējas nefarmakoloģiskās ārstēšanas

iespējām pastāvīgas (hroniskas) PM pacientiem, kuriem izmantota A/V savienojuma katetrablācījas metode.

Sirds resinhronizācijas terapijas klasiskās, uz pierādījumiem balstītās un starptautiskās vadlīnijās rekomendētās indikācijas paredz CRT sistēmu implantāciju pacientiem ar kreisā kambara izsviedes frakciju (KKIF)  $\leq 35\%$ , pilnu Hisa kūlīša kreisās kājiņas blokādi, dissinhroniju starp abiem kambariem  $>40$  milisekundēm (EHOkg ar „audu doplera” metodi) un ar saglabātu sinusa ritmu. Dati par PM pacientiem ir nelielos, atsevišķu centru novērojumos.

Labā kambara stimulācijas elektroda optimālā lokalizācija joprojām ir diskusiju objekts gan starptautiski citējamajā presē, gan kongresos un konferencēs.

Pētījuma mērķis bija pārbaudīt vai biventrikulārā sirds stimulācija ir pārāka par labā kambara galotnes un kambaru starpsienas elektrostimulāciju pacientiem ar pastāvīgu priekškambaru mirgošanu, vidējās pakāpes sirds mazspēju, pēc A/V savienojuma RFKA.

Pētījumā tika analizēti dati par 120 pacientu ārstēšanas efektivitāti. Pacienti tika sadalīti 3 grupās, 40 pacienti ar labā kambara galotnes stimulāciju, 40 pacienti ar kambaru starpsienas stimulāciju un 40 pacienti ar biventrikulāru stimulāciju (CRT). Visiem pacientiem pirms EKS/CRT implantācijas veikta A/V savienojuma RFKA. Visi laboratoriskie un klīniskie izmeklējumi veikti akreditētās un sertificētās laboratorijās. Dati statistiski analizēti izmantojot datorprogrammas SPSS 12.0 un Microsoft Office EXCEL. Novērošanas ilgums bija 24 mēneši.

Darba rezultātā noskaidrots, ka pacientiem, kuriem veikta CRT implantācija, rezultāti bija pārāki par tradicionāliem galotnes un kambaru starpsienas elektrokardiostimulācijām. Salīdzinot EHOkg parametrus, CRT grupā uzlabojās kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) par 9,2%, kreisā kambara beigu diastoliskais izmērs (EDD) samazinājies par 6,8%, samazinājās QRS intervāla platums par 28% un kreisā kambara disinhronija par 58% salīdzinājumā ar labā kambara galotnes elektrostimulāciju. Sirds mazspējas bioķīmisko marķieru stabilizācija ievērojamāk novērota CRT pacientu grupā (B tipa nātrijurētiskā peptīda līmenis samazinājies par 13,5% vairāk CRT grupā salīdzinājumā ar pacientiem ar kambaru starpsienas elektrostimulāciju). Darba gaitā tika izstrādāta jauna procedūras metodika, sākumā veikta EKS/CRT implantācija, pēc 30-40 dienām veikta A/V savienojuma RFKA. Jaunā metodika pasargā pacientu no dzīvībai bīstamām komplikācijām (procedūru laikā netika novērota neviena dzīvību apdraudoša komplikācija, ieskaitot kambaru aritmijas).

Balstoties uz iepriekš sacīto, var apgalvot, ka pacientiem ar augsti simptomātisku pastāvīgu priekškambaru mirgošanu, frekvences kontrolei izmantojot „*Ablate and Pace*” ārstēšanas taktiku, CRT implantācija bija pārāka par kreisā kambara galotnes un kambaru starpsienas elektrokardio stimulāciju. Rezultāti pierādīja sirds resinhronizācijas labvēlīgo ietekmi pacientiem bez tiešām CRT indikācijām, bet pamatojoties uz vadošo ekspertu rekomendācijām, kas turpmāk pamatoti var paplašināt CRT indikācijas pacientiem ar pastāvīgu, augsti simptomātisku priekškambaru mirgošanu pēc A/V savienojuma RFKA. Pētījuma rezultātus un metodiku paredzēts izmantot gan nacionālajās vadlīnijās, gan praktiskajās ārstēšanas rekomendācijās, kā arī iespējams izmantot kā bāzi citiem jauniem pētījumiem par intra un interventrikulāru optimizācijas ieguldījumu sirds mazspējas ārstēšanā, izvērtējot atšķirību starp kopējo mirstību un mirstību no sirds mazspējas pacientiem ar augsti simptomātisku priekškambaru mirgošanu pēc A/V savienojuma RFKA un CRT/EKS implantācijas.

## ANNOTATION

This thesis “Comparison of Various Heart Pacing Methods Effectiveness on Patients with Heart Failure and Permanent Atrial Fibrillation” focuses on one of the key issues in contemporary cardiology – the control of ventricular frequency in patients with permanent, highly symptomatic atrial fibrillation, which is unresponsive to pharmacotherapy.

There have been significant changes in the choice of treatment tactics for severe heart failure since 2000. It especially concerns patients with permanent atrial fibrillation. Both in the 1990s and the beginning of 2000s radio frequency catheter ablation in the atrioventricular node followed by the implantation of a pacemaker (the method known in the international literature as *Ellenbogen* and *Kay* “Ablate and Pace” method) has been and remains one of the optional methods of heart rate control in patients with permanent AF and chronic heart failure (HF), although there is also enough contradictory data on the long-term effectiveness.

Stable results achieved by the bundle of His RFCA and subsequent VVIR pacemaker implantation in the 90s have, as the examinations conducted after a sustained period of time have shown, presented difficulties in connection with heart failure development. The application of apical pacing was already in the late 90s subject to criticism as non-physiological and conducive to heart failure. In 1994 specific cardiac electrical stimulation method that re-coordinates the heart chambers by simultaneous stimulation of the right and left ventricles (CRT) was introduced to clinical practice. The method developed and CARE – HF study, published in 2005, convincingly endorsed its effectiveness for patients with severe heart failure. This method combined with AV node RFCA was subject to multicenter studies MILOS in 2007 and Neymayer in 2008. The results confirmed the efficiency of the method for severe heart failure patients, but at the same time, studies REVERSE, Madit - CRT and RAFT (all published between 2009 and 2011) also proved CRT methodology effective in moderate heart failure patients.

However, despite this, several questions remain unclear and unanswered:

Except for small-scale studies (Northern Italy Group, HOBIPACE), there is no long term observational data on non-pharmacological treatment options for heart failure in chronic AF patients who had undergone the AV node catheter ablation method.

Classic, evidence-based and in the international guidelines recommended indications of the heart resynchronization therapy provide CRT system implantation in patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) of  $\leq 35\%$ , complete left bundle branch block, cardiac dyssynchrony of  $>40$  milliseconds (echocardiography [ECHO] with "Tissue Doppler Method") and with maintained sinus rhythm. The data of AF patients is under observation in small separate centers.

Optimal localization of the right ventricular stimulation electrode is still in discussion both in international press, as well as congresses and conferences.

The aim of the study was to examine whether biventricular heart stimulation is superior to right ventricular tip and atrial septal electrostimulation in patients with permanent atrial fibrillation and moderate heart failure after the AV node RFCA.

The study analysed data on treatment efficacy of 120 patients. Patients were divided into 3 groups, 40 patients for right ventricular tip stimulation, 40 patients for ventricular septal stimulation and 40 patients for biventricular stimulation (CRT). All patients prior to the pacemaker / CRT implantation had undergone AV node RFCA. All laboratory and clinical tests were conducted in accredited and certified laboratories. Statistical analysis was carried out using SPSS 12.0 software and Microsoft Office EXCEL. The duration of the observational study was 24 months.

The study proved that the results were more effective in patients who have undergone CRT implantation than in those with the traditional tip and ventricular septal cardiac electrostimulation. The comparison of ECHO parameters showed, that in the CRT group, in contrast to right ventricular tip electrostimulation, left ventricular ejection fraction (LVEF) improved by 9.2%, left ventricular end-diastolic diameter (EDD) decreased by 6.8%, QRS interval length decreased by 28% and left ventricular dyssynchrony by 58%. Stabilisation of biochemical markers in heart failure was significantly more noticeable in CRT patients (B-type natriuretic peptide levels decreased by 13.5% more in the CRT group than in patients with ventricular septal electrostimulation). In the course of work a new methodology was developed, the procedure begins with the pacemaker / CRT implantation and then, after 30-40 days, AV node RFCA is carried out. A new methodology prevents the patient from life-

threatening complications (no life-threatening complications, including ventricular arrhythmias, were observed during the procedures).

Based on the above, it can be argued that to control the frequency in patients with highly symptomatic permanent atrial fibrillation using the "Ablate and Pace" treatment tactics, was more efficient than the left ventricle tip and ventricular septal cardiac electrostimulation. Our results showed beneficial effects of heart resynchronisation in patients without CRT indications, but according to the recommendations of leading experts CRT indications in patients with permanent, highly symptomatic atrial fibrillation can be expanded after the AV node RFCA. The study results and methodology are to be applied in the National Guidelines and practical treatment recommendations, they can also be used as a basis for other new studies on intra- and inter-ventricular input optimization in the treatment of heart failure by evaluating the difference between total mortality and mortality from heart failure in patients with highly symptomatic atrial fibrillation after the AV node RFCA and CRT / pacemaker implantation.



## SATURA RĀDĪTĀJS

1. IEVADS.....	13
2. LITERATŪRAS APSKATS .....	17
2.1. Priekškambaru mirgošanas patofizioloģija un prevences iespējas.....	17
2.1.1. Priekškambaru mirgošanas klīniskie riska faktori .....	17
2.1.2. Priekškambaru mirgošanas patogēnēze .....	19
2.1.3. Priekškambaru mirgošanas recidīvi .....	20
2.2. Priekškambaru mirgošanas nefarmakoloģiskas ārstēšanas iespējas.....	24
2.2.1. AV savienojuma ablācija .....	24
2.2.2. AV savienojuma modifikācija .....	25
2.2.3. Preventīvā priekškambaru elektrokardio stimulācija.....	25
2.2.4. Priekškambaru mirgošanas ķirurģiska ārstēšana .....	27
2.2.5. Dažādas intrakardiālas katetrablācijas metodikas PM ārstēšanā .....	28
2.2.6. Nefarmakoloģisko metožu kopsavilkums.....	28
2.3. Ventrikulu frekvences kontroles iespējas pacientiem ar pastāvīgu PM.....	29
2.3.1. AVS ablācija kā frekvences kontroles metode pie pastāvīgas PM.....	30
2.4. Sirds mazspējas bioķīmiskie marķieri. Nātrijurētiskā peptīda biomarkķiera loma pie hroniskas sirds mazspējas.....	36
2.4.1. Nātrijurētiskie peptīdi .....	36
2.4.2. Endogēnā nātrijurētiskā peptīda funkcionālā loma kardiorenālajā homeostāzē.....	37
2.4.3. Nātrijurētiskā peptīda biomarkķiera loma pie hroniskas sirds mazspējas .....	38
2.4.4. Hroniskas sirds mazspējas diagnostikas palīglīdzekļi .....	39
2.4.5. Nātrijurētiskie peptīdi – apkopojums.....	42
2.4.6. Nātrijurētisko peptīdu receptoru uzbūve un darbības mehānisms .....	43
2.4.7. Nātrijurētisko peptīdu bioloģiskie efekti .....	44
2.5. RF katetrablācija .....	45
2.5.1. RF katetrablācijas vēsturiskie aspekti.....	45
2.5.2. Radiofrekvences ablācijas fizikālie aspekti .....	47
2.5.3. RF enerģijas izplatība audos .....	48
2.5.4. Temperatūras paaugstināšanās audos .....	51
2.5.5. RF ablācijas patofizioloģija .....	53
3. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES.....	55
3.1. Darba mērķis .....	55
3.2. Darba uzdevumi .....	55

3.3. Darba hipotēze.....	55
4. MATERIĀLS UN METODEDES.....	56
4.2. Pētījuma datu statistiskā analīze.....	58
4.3. Atrioventrikulārā savienojuma radiofrekvences katetablācija ar sekojošu EKS vai CRT implantāciju.....	63
4.3.1. EKS implantācijas procedūras secība .....	63
4.3.2. CRT implantācijas secība .....	64
4.3.3. Katetablācijas procedūra .....	65
5. REZULTĀTI .....	67
5.1. A, B un C grupu salīdzinošie dati pirms pētījuma .....	67
5.2. A, B, C grupu rezultātu apskats pēc 6, 12 un 24 mēnešu ilga novērojuma....	72
5.2.1. Komplikāciju raksturojums.....	73
5.2.2. Rezultātu apskats izvērtējot simptomātiku .....	74
5.2.3. Rezultātu salīdzinājums A, B un C grupās, izvērtējot NYHA klases... 75	
5.2.4. Rezultātu salīdzinājums, izvērtējot sirds dobumu izmērus.....	77
5.2.5. A, B, C grupu salīdzinājums pēc sirds kreisā kambara izsviedes frakcijas mērījumu datiem (EF) dinamikā .....	79
5.2.6. Sirds kreisā priekškambara izmēru dinamika pētījuma laikā A, B, C pacientu grupās .....	81
5.2.7. Biomarkieru izmaiņu dinamika A, B, C pacientu grupās .....	81
6. DISKUSIJA .....	85
7. SECINĀJUMI.....	89
8. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS .....	90
9. PUBLIKĀCIJAS PAR ZINĀTNISKO TĒMU .....	91
10. LITERATŪRAS SARAKSTS.....	94

## DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

- AAL – antiaritmiskie līdzekļi
- AKEi – angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitori (no angiotensin converting enzyme inhibitors)
- ACC – Amerikas kardioloģijas koledža (American College of Cardiology)
- AFFIRM – Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
- AH – arteriālā hipertenzija
- AHA – Amerikas Sirds asociācija (American Heart Association)
- ANMP – ātrā un neatliekamā medicīniskā palīdzība
- ANOVA – variāciju analīze (analysis of variance)
- ANP – atriālais nātrijurētiskais peptīds
- ARB – angiotensīna receptoru blokatori
- ASV – Amerikas Savienotās Valstis
- AV – atrioventrikulārais
- AVS – atrioventrikulārais savienojums
- AH – arteriālā hipertenzija
- BAB – beta adrenoblokatori
- BNP – nātrijurētiskais peptīds (brain natriuretic peptide)
- CFAE – complex fractionated atrial electrogram
- CGMP – c-tipa guanozīnmonofosfāts
- CNP – C – tipa (endoteliāls) nātrijurētiskais peptīds
- CRP – C reaktīvais proteīns
- CRT – sirds resinhronizējošais kardiostimulators (no cardiac resynchronisation therapy)
- Df – brīvais pakāpju skaits
- DDDR – divkameru elektrokardiostimulators ar slodzes adaptīvo funkciju
- DKMP – dilatācijas kardiomiopātija
- FDA – ASV Federālā zāļu pārvalde
- EKS – elektrokardiostimulators
- ECAS – Eiropas Sirds Aritmiju biedrība (European Cardiac Arrhythmias Society)
- ESC – Eiropas kardiologu biedrība (European society of Cardiology)
- EHRA – Eiropas Sirds Ritma asociācija (European Heart Rhythm Association)
- EDD – beigu diastoliskais diametrs (no End Diastolic Diameter)
- ESD – beigu sistoliskais diametrs (no End Systolic Diameter)

ERP – efektīvais refraktārais periods  
FDA – Federālā zāļu pārvalde  
GTP – guanozīntrifosfāts  
HRS – Sirds Ritma Biedrība  
HSM – hroniska sirds mazspēja  
KG – koronarogrāfija  
KK – sirds kreisais kambaris  
KKH – kreisā kambara hipertrofija  
KKIF – kreisā kambara izsviedes frakcija  
KKD – kreisā kambara disfunkcija  
KrĀ – kreisais nātrijs  
KSS – koronārā sirds slimība  
LKC – Latvijas Kardioloģijas centrs  
KSM – kongestīva sirds mazspēja  
M – variantes aritmētiskais vidējais  
MAR – mākslīga asinsrite  
MD – vidējo aritmētisko vērtību starpība  
MV – mitrālā vārstule  
MVP – mitrālās vārstules protezēšana  
N – novērojumu (mērījumu) skaits  
NASPE – Ziemeļamerikas Elektrofizioloģijas un Kardiostimulācijas biedrība (Nord American Society of Pacing and electrophysiology), pēc 2004.g. HRS  
NP – nātrijurētiskais peptīts  
NPR – nātrijurētiskā peptīda receptors  
NYHA – Ņujorkas Sirds asociācija (New York Heart Assotiation)  
PM – priekškambaru mirgošana  
QRS – QRS komplekss elektrokardiogrammā  
RACE un RACE-II – Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study  
RAAS – renīna angiotenzīna aldosterona sistēma  
RF – radifrekventā, radiofrekvences  
RFKA – radiofrekventā katetrablācija  
Rtg – rentgens  
SAR – specifisks absorbcijas koeficients

SD – standartnovirze

SEM – vidējās aritmētiskās vērtības standartklūda

SF – sirdsdarbības frekvence

SR – sinusa ritms

SM – sirds mazspēja

TIKMP – tahikardijas inducēta kardiomiopātija

VVIR – ventrikulārs elektrokardiostimulators ar slodzes adaptācijas funkciju

URO – urodilatīns (nātrijurētiskais peptīds)

## 1. IEVADS

Cilvēka sirdī ir sarežģīta elektriska sistēma, kas nodrošina koordinētu asins virzīšanos uz priekšu daudzveidīgu fizioloģisko mehānismu dēļ. Aritmija ir šīs sistēmas kļūda – neviena no tām nav tik izteikta kā priekškambaru mirgošana (PM). Tā ir visbiežāk sastopamā aritmija, cilvēkiem ar PM mirstības rādītāji ir divreiz augstāki, nekā cilvēkiem ar sinusa ritmu. PM sastopamība palielinās līdz ar vecumu – no 0,5% jauniem cilvēkiem līdz vairāk par 6% starp tiem, kuri ir vecāki par 75 gadiem (1, 2, 4, 5, 10, 16, 20, 64).

„*Delirium cordis*” un „*pulsus irregularis perpetuus*” bija termini, kurus kādreiz lietoja, lai raksturotu neregulāru pulsu, kas bija saistīts ar mitrālās vārstules patoloģijām. Cushny 1899. gadā aprakstīja PM eksperimentos suņiem ar atvērtu krūškurvi (6). 1909. gadā Lewis izmantoja Einthovena virknes galvanometru, lai pierakstītu neregulāru elektrisko viļņu formas no ķermeņa virsmas pacientam ar „*pulsus irregularis perpetuus*”, saistot šo slimību ar PM (72).

Sirds vārstuļu slimība, sirds mazspēja, arteriālā hipertensija un cukura diabēts predisponē abu dzimumu indivīdus PM attīstībai (5, 64). Miokarda infarkts biežāk ir saistīts ar PM vīriešiem (67, 68). Citi apstākļi, kas palielina risku, ir alkohola lietošana, ķermeņa aptaukošanās, pārmērīga nodarbošanās ar sportu, tireotoksikoze un jutīgiem indivīdiem arī paaugstināts vagus tonuss (izraisot postprandiālu PM) vai paaugstināts simpātiskais tonuss (izraisot ar slodzi saistītu PM) (4, 70, 73). Pacientiem ar „izolētu” PM (17% visu PM pacientu) nav ne klīnisku, ne elektrokardiogrāfisku, ne ehokardiogrāfisku šo riska faktoru pazīmju (8, 19, 64). Ģimeņu gadījumi ir reti un saistīti ar izmaiņām 10. hromosomā (65).

1962. gadā G. Moe apliecināja, ka elektriskā aktivitāte priekškambaru mirgošanas gadījumā attīstās kā multipli *reentry* vilnīši, kas virzās pa atšķirīgiem ceļiem priekškambaros. Vilnīšu apjomi ir diapazonā no dažām lielām cilpām līdz daudziem maziem lociņiem. Šie mazie lociņi ir daudz noturīgāki un mazāk iespējams, ka tie beigsies spontāni. Loka viļņa garums ir vadītspējas ātruma un refraktārā perioda reizinājums. Īsie viļņa garumi sekmē PM rašanos (17, 72). Tos var radīt fibroze un

iekaisums (rezultātā dodot lēnu vadītspēju), tireotoksikoze (dodot saīsinātu refraktivitāti) (73) vai išēmija (67, 68) un autonomais tonuss (radot abas šīs izmaiņas) (75, 76). Palielinoties priekškambaru izmēriem, pieaug papildus iespējas vilnīšu izplatībai, ko mūsdienās apzīmē par PM substrātu (56). Šobrīd apstiprinājusies iekaisuma loma PM patoģenēzē. Bordo grupa 1998. gadā publicēja pētījumu rezultātus, kuros apliecināja, ka PM epizodes ir ierosinājuši ātra, brīžiem nekoordinēta kreisā ātrija miocītu elektriskā aktivitāte muskuļslānī, kas lokalizēts plaušu vēnu savienojuma vietās ar kreiso priekškambari (79, 80). PM inducē anatomisku un elektrisku ātriju remodelāciju. Miocītu deģenerācija, fokāla endoplazmatiskā tīkla un mitohondriju disfunkcija, diskus intercalatus daļu paplašināšanās un miofibrilu aizvietošana noved pie perēkļainas fibrozes un sekojošas ātriju dilatācijas. Refraktārais periods saīsinās un iztrūkst normālas refraktaritātes adaptācijas sirds ritma izmaiņām. Abas pārmaiņas noved pie aritmijas recidīviem (1, 15, 64, 81, 82, 267).

Priekškambaru mirgošanu raksturo ātra un neregulāra priekškambaru aktivācija, parasti 400 – 600 reizēm, bet pie izteiktām strukturālām izmaiņām līdz pat 800 reizēm vienā minūtē. Tāda nefizioloģiska frekvence gluži loģiski nesniedz adekvātu hemodinamisko atbalstu no priekškambaru puses kopējā sirds izviedē, tiek zaudēts priekškambaru ieguldījums sistoles tilpumā. Priekškambaru kontrakciju zudums palielina trombemboliju risku sakarā ar asins stāzi mirgojošos ātrijos un sekojošu trombu veidošanos (25, 26, 27, 28). PM laikā ventrikulu darbības frekvence vairs netiek fizioloģiski kontrolēta no sinusa mezgla puses. Tā vietā darbojas nosacīts atrio-ventrikulārā savienojuma (AVS) filtrējošs mehānisms, kurš regulē ventrikulu frekvenci, vadoties no priekškambaru inducētajiem signāliem. Lai gan AVS ir dzīvību saglabājošā funkcija (A – V aizture), kura nodrošina noteiktas frekvences pārvadi no priekškambariem uz kambariem bez farmakoterapijas vai cita veida ierobežojumiem, PM var izsaukt neadekvāti ātru un neregulāru kambaru darbības frekvenci (26, 27). Šis stāvoklis jau pats par sevi rada daudzus tādus nopietnus simptomus kā sirdsklauves, sirds mazspējas attīstību, diskomfortu krūšu kurvī, galvas reiboņus, var izsaukt sinkopi. Ilgstoša tahikardija nekontrolētas sirds kambaru frekvences rezultātā noved pie tahikardijas inducētas kardiomiopātijas (TIKMP) (30), turpretim adekvāta frekvences kontrole izteikti samazina SM attīstību (25, 26, 29, 35). Pastāv galvenais jautājums: ko drīkst nosaukt par „pietiekamu” un ko par „nepietiekamu” frekvences kontroli? Kaut arī AHA/ACC/ESC/HRS 2006. un 2010. gada vadlīnijās sirds kambaru frekvence 60 – 85 reizes minūtē tiek rekomendēta kā optimālā pacientiem ar PM (25, 35, 37, 63),

2010. gada literatūras dati, un vispirms jau RACE II pētījuma rezultāti, pret šo koncepciju liek raudzīties rezervēti (63). Faktiski jēdziens „optimāla ventrikulu frekvences kontrole” visai PM pacientu kohortai nav definēts. Ja, kā vērtēšanas kritēriju, izvēlas sakarību starp sirds kambaru darbības frekvenci un sirds izviedi, tad frekvences kontrole tiek vērtēta kā „pietiekama”, ja sirds izviedes/sirds kambaru frekvences attiecības līkne ir ar pozitīvu vektora virzienu vai pozitīvu dinamiku, un attiecīgi, ja negatīva līkne, tad „nepietiekama”. Otrā problēma ir TIKMP ar progresējošu SM, sirds dobumu dilatāciju, samazinātu kambaru sistolisko funkciju un neiespējamu farmakoloģisku frekvences kontroli (30, 32, 33, 34, 39).

Priekškambaru mirgošanas komplikācijas ir pietiekams iemesls, lai censtos saglabāt sinusa ritmu. Sākotnēji galvenā loma ritma kontrolē bija antiaritmiskiem līdzekļiem (14, 15). Pacientiem tika doti aizvien iedarbīgāki medikamenti pieaugošās devās līdz priekškambaru mirgošana tiek pārtraukta vai attīstījās toksiskie efekti (6, 7, 11, 12, 14, 15). Ritma kontroles aizstāvji pastāvēja uz to, ka pacientiem, kam saglabājas priekškambaru mirgošana, ir vairāk medicīnisku problēmu, nekā tiem, kas tiek ārstēti ar sinusa ritma uzturošiem medikamentiem (86, 90). Otrā mazāk pievilcīgā pieeja ir kambaru frekvences kontrole. Šīs pieejas ierosinātāji atzīmēja, ka ritma kontrole ir sasniedzama tikai daļai pacientu, izvairīšanās no antiaritmiskiem līdzekļiem ir pamatota ar pacientu drošības apsvērumiem, bet insultu risks var tikt samazināts ar antikoagulantu terapiju (1, 2, 3, 5, 13, 16, 17, 83, 84, 88).

Laika gaitā zems efektivitātes koeficients (~50% un zemāk, izņemot Amiodaronu), blakusefekti un sirds kambaru proaritmija apslāpēja antiaritmisko līdzekļu lietošanu pacientiem ar priekškambaru mirgošanu un radīja nepieciešamību salīdzināt abas pieejas. Gan AFFIRM – „Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management” (1, 2, 90), gan RACE un RACE-II – „Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study” (3, 63, 90, 267) pētījumos pārbaudīja hipotēzi, ka sinusa ritma nodrošināšana pacientiem ar priekškambaru mirgošanu varētu būt ar ekvivalentiem rezultātiem kambaru frekvences kontrolei. Kaut arī primārie mērķa punkti abiem pētījumiem atšķīrās – jebkura cēloņa mirstība AFFIRM pret kopējo mirstību un nopietniem kardiovaskulāriem notikumiem RACE pētījumā, abu rezultāti apstiprināja, ka ritma kontrole nebija pārāka par frekvences kontroli gados vecāku pacientu populācijā (90).

Abos pētījumos primārā mērķa punkta analīze parādīja pozitīvu tendenci frekvences kontroles labā. Līdz ar to gan ritma, gan frekvences kontrolei ir sava noteikta



vieta priekškambaru mirgošanas pacientu vidū, tomēr paliek daudz neskaidru jautājumu. Viens no tiem – kā rīkoties, ja farmakoterapeitiskie līdzekļi savas iespējas ir izsmēluši, vai to tālāka lietošana jau sāk apdraudēt pacienta drošību. Uz šiem jautājumiem centāties atbildēt šajā pētījumā.

## 2. LITERATŪRAS APSKATS

### 2.1. Priekškambaru mirgošanas patofizioloģija un prevences iespējas

Priekškambaru mirgošana ir visbiežāk sastopamā sirds aritmija, kuras sastopamība pieaug saistībā ar vecumu, ar lielāko daļu sirds saslīmšanu un daļu plaušu patoloģiju ar metabolām, toksiskām, endokrīnām un arī ģenētiskām anomālijām (4, 5, 10, 64). Klīniskā priekškambaru mirgošanas klasifikācija pēc AHA, ACC, ESC, HRS vadlīnijām balstās uz aritmijas epizodes ilgumu, to pārtraukšanos, sirds spēju atjaunot un saglabāt sinusa ritmu (16, 66, 97). Mūsdienu priekškambaru mirgošanas iedalījums ir sekojošs:

- **Pirmreizēja priekškambaru mirgošana** – pirmo reizi fiksēta priekškambaru mirgošanas epizode, dokumentāli pierādīta;
- **Recidivējoša priekškambaru mirgošana** – vairāk nekā divas fiksētas priekškambaru mirgošanas epizodes;
- **Paroksizmāla priekškambaru mirgošana** – spontāni pārtraucas bez ārēju faktoru iejaukšanās, ilgst no dažām minūtēm līdz 48 stundām;
- **Persistējoša priekškambaru mirgošana** – spontāni kupējas, nepieciešama farmakoloģiska vai elektriska kardioversija, ilgāka par 7 diennaktīm;
- **Pastāvīga priekškambaru mirgošana** – sinusa ritma atjaunošana nav iespējama vai arī tā iespējama uz īsu laiku, bet nav iespējama sinusa ritma stabilizācija (16, 97).

Nereti priekškambaru mirgošana sākumā viegli pakļaujas farmakoloģiskai vai elektriskai kardioversijai. Ar laiku PM paliek rezidenta un zūd reālas iespējas atjaunot sinusa ritmu. Efektīva prevencija ir pats būtiskākais priekškambaru mirgošanas ārstēšanā, tieši tāpēc galvenais ir patofizioloģisko procesu apzināšana, to iespējamā kontrole, kā arī klīnisko riska faktoru redukcija (1, 97).

#### 2.1.1. Priekškambaru mirgošanas klīniskie riska faktori

Priekškambaru mirgošana attīstās no predisponējošo faktoru kompleksa (skat. 2.1. tabulu). Augstāks risks ir pacientiem ar arteriālu hipertensiju, miokarda infarktu (5 – 10% infarkta pacientu) (67, 68) un pēc sirds ķirurģijas operācijām (~20% pacientu) (69).



**Priekškambaru mirgošanas riska faktori**

<b>PM riska faktori</b>
Gados veci pacienti
Vīrieši
Sirds mazspēja
Sirds išēmiska slimība
Miokarda infarkts
Arteriālā hipertensija
Kreisā ventrikula hipertrofija
Kreisā priekškambara dilatācija
Smēķēšana
Diabēts
Diurētiku regulāra lietošana
Sirds ķirurģija
Ķermeņa aptaukošanās
Miega apnoe
Pārmērīga alkohola lietošana
Pārmērīga nodarbošanās ar sportu
Slēpta hipertoniya
Ģenētiskie faktori

**Riska faktori pastāvīgas PM attīstībai**

<b>Saslimšana, patoloģija</b>	<b>Pastāvīgas PM biežums (%)</b>
Arteriālā hipertensija	58
Miokarda infarkts	28
Sirds mazspēja	28
Sirds išēmiskā slimība	22
Sirds vārstuļu saslimšana (pamatā mitrālās vārstules patoloģijas)	19
Cukura diabēts (pamatā II tips)	16
Kreisā kambara hipertrofija	9
Vairogdziedzera saslimšana	9

Adrenergiskas un vagotoniskas priekškambaru mirgošanas formas ir reti sastopamas (75), tajā pašā laikā idiopātiskās paroksizmālās PM nereti sastop kā reakciju uz izteiktu parasimpātiskās sistēmas pārsvaru (76). Pacientiem ar strukturālām sirds slimībām vadīšanas sistēmas regulācijā vadošā ir simpātiskā sistēma. Ap 20% paroksizmālās PM pacientu aritmijas cēlonis paliek nenoskaidrots – idiopātiska PM, tajā pašā laikā šī proporcija persistējošas un pastāvīgas PM pacientu populācijā nepārsniedz 20%, pie pastāvīgas <12% (77). Literatūrā parādās dati par jauniem riska faktoriem PM ģenēzē: ķermeņa aptaukošanās, miega apnoe, pārmērīga alkohola lietošana, pārmērīga nodarbošanās ar sportu, slēpta hipertoniya, ģenētiskie faktori (83, 86, 90).

### 2.1.2. Priekškambaru mirgošanas patoģenēze

PM epizodes sākums ir atkarīgs no palaidējmeģanisma jeb t.s. „trigieriem”, kas inducē ektopisko pirmo impulsu, un substrāta, kurš reagē uz triggeru aktivitāti. Trigieri paši par sevi nevar būt iemesls PM sākumam, ja iztrūkst vide, kurā to signāliem izplatīties un attīstīties. Ar jēdzienu „trigieri” saprot simpātisko un parasimpātisko stimulāciju, bradikardiju, priekškambaru ekstrasistoles vai priekškambaru tahikardiju, papildvadīšanas ceļus un priekškambaru iestiepumu. 90-tajos gados kā trigieri tika identificēti ektopiskie avoti plaušu vēnu atverēs KrĀ – tā sauktās „priekškambaru miokarda uznavas” (*sleeves*) no priekškambaru puses plaušu vēnās vai *vena cava* savienojumos ar labo priekškambari. Šos reģionus varētu salīdzināt ar elektronestabilu robežas zonu, kurā cieši saskaras priekškambaru miokards un asinsvadu gludā muskulatūra. Līdzīgas zonas ir koronārajā sinusā un mitrālās vārstules sistēmā, kas pie normāliem apstākļiem uzrāda sinhronu elektrisko aktivitāti, bet pie ātrās stimulācijas vai akūta priekškambaru iestiepuma attīstās pēcdepolarizācijas aizture un triggeru aktivitāte (78). Šo ideju apstiprina klīniskie pētījumi par fokālo, atsevišķu plaušu vēnu atverēs lokalizēto ektopisko avotu vai arī citos priekškambaru reģionos esošo avotu ģenerēto impulsu izplatību uz pārējām priekškambaru daļām mirgošanas viļņu veidā (79). Hipotēzi pamato speciālā sirds vadīšanas sistēmas kartēšana (*propagation mapping*) un RFKA rezultāti, izolējot šos atsevišķos ektopiskos avotus (80).

Trigieru ģenerēto impulsu izplatība priekškambaru miokardā var izsaukt atgriezeniskos vilnīšus (*reentry*), ja viļņu garums ir pietiekami īss. Viļņu garuma saīsinājums var notikt arī normālā priekškambarī, ja efektīvais refraktārais periods

(ERP) vai pārvades ātrums saīsinās. PM ierosināšana un uzturēšana var būt atkarīga no nepārtrauktas periodiskas aktivitātes vai dažiem atsevišķiem *reentry* avotiem (zonām), ar viļņu spēju izplatīties brīvi pa abiem priekškambariem un mijiedarbojoties ar anatomiskiem un/vai funkcionāliem šķēršļiem, radot vienotas viļņu frontes fragmentāciju (81, 82). Viļņu frontes izliekums (98), plūsmas – avota saistība (99) un telpiska pārejoša struktūra (100, 102) šodienas izpratnē saistās ar PM izcelsmi un attīstību, mijiedarbojoties viļņu frontes izplatībai ar anatomiskiem un funkcionāliem šķēršļiem. Šie faktori, kuri būtiski atšķiras no trigeriem, arī spēj veidot PM. Tādējādi PM izcelsmi var definēt kā multifaktoriālu, kuras pastāvēšanai nepieciešamas divas lietas – primārais impulss, kurš rada elektrisko nestabilitāti un substrāts jeb vide, kurā šim impulsam izplatīties un kurā tas var izsaukt dezorganizētu šūnu elektrisko aktivitāti (56; 94, 98, 99, 267).

### 2.1.3. Priekškambaru mirgošanas recidīvi

Ja paroksizmāla vai persistējoša PM ir ne tikai epizode, bet arī ar tendenci recidivēt, šīs parādības rezultāti izpaudīsies noteiktos intervālos pēc SR atjaunošanas. Tieši tāpēc ir nepieciešams izprast, vai PM izsuktā elektrofizioloģiskā remodelācija ir atgriezeniska (267). Ja PM ilgums bijis apmēram 3 nedēļas, tad pēc tam esošais SR periods spēj kavēt turpmāko PM izsukto remodelāciju, līdz ar to sekojošās PM epizodes nepāries hroniskā formā (96, 102, 110). Dienu pēc sekmīgas kardioversijas (atjaunots SR) priekškambaru ERP paliek īss, stabilizējoties nedēļas laikā. Norisi sarežģītā sinuatriālā mezgla automatisma depresija, kas saglabājas nedēļu vai pat ilgāk pēc SR atjaunošanas (96, 105), kā arī PM izsuktās remodelācijas izmaiņas (107, 108). ERP stabilizācijas laiks dažādos reģionos atšķiras, eksperimentāli pierādīts, ka kreisā priekškambara stabilizācija rit lēnāk, nekā labajā priekškambarī vai Bahmana šķiedrās (106, 109, 111, 112).

Savlaicīga kardioversija reducē PM radītās izmaiņas un pagarina laiku līdz nākošajām epizodēm (102, 103). Pētījumi apliecina ietilgušu PM paroksizmu prevenciju un vienlaicīgu remodelācijas samazināšanos (103), saistītu ar savlaicīgu ritma atjaunošanu, līdz ar to novēršot remodelācijas progresēšanu un samazinot aritmijas epizožu biežumu un ilgumu. Laiks starp tahikardijas inducētu remodelāciju un sekojošiem atgriezeniskiem procesiem ar ietekmi uz priekškambaru ERP un darbības

potenciālu garumu ir tikai 48 stundas (103, 104, 114). Tam ir ne tikai elektro-fizioloģiski, bet arī citi mehānismi, līdzīgi atgriezeniskai mehāniskai un/vai strukturālai remodelācijai, kas sarežģī PM prevenciju. PM ārstēšanas stratēģijas un elektro-fizioloģisko principu vienreizīgumu veido ciešā sasaiste starp trim kompleksiem: mehāniskajiem, strukturālajiem un signālu pārvades mehānismiem. Šajā kopumā ir iekļauta priekškambaru arhitektūra, ietverot sevī ekstracelullāro matriksu un šūnas skeletu, kas nodrošina transatriālo elektrisko spēku iedarbību un sienas iestiepuma izplatību (109, 111, 114).

Neraugoties uz normāla priekškambara mikroarhitektūru, ar atbilstošu reģionālu novirzi šūnu blīvuma modelī un ar vadīšanas sistēmai piederīgiem elementiem apvalkā (109, 114), iespējams, ka dilatācija un/vai izmainīts iestiepums iespaido dažas miocītu grupas atšķirīgāk kā citas. Nevienmērīga iestiepuma izplatība uz miocītu grupām veidojas no pārmaiņām kollagēna tīklojumā un nevienmērīgas uzbudinājuma – kontrakciju saiknes. Kā piemērs ir ekstensīva intersticiāla fibroze saistībā ar *makroentry* un fibrillatoru pārvadi, aprakstīta suņiem ar sirds mazspēju, ko izsaukusi PM (101, 115). Vecums un priekškambaru patoloģijas saistās arī ar saistaudu elementu pieaugumu (116) un/vai rētām priekškambarī. Secīgās izmaiņas miocītu savstarpējās sasaistēs sekmē šūnu savstarpējās alterācijas izsaukto mijiedarbību un pārdala iestiepumu haotiski. Fibrotiskā restrukturēšanās ātriju sienā var kalpot arī kā miocītu aizsargs pret nenormālu stresu vai piepūli, atkarīgu no ģeometriskām izmaiņām (17, 116).

Sākums šīm mijiedarbībām ir hemodinamiskā slodze, kura, nepārtraukti pieaugot vai esot hroniski palielināta pie tādām slimībām kā mitrālās vārstules saslimšana, AH vai SM, ir jo bieži saistīta ar PM. Izmainīta iestiepuma slodze bieži saistās ar izmaiņām miokarda segmentu izmēros, kuriem strauji mainoties, pazeminās miera potenciāls, DP amplitūda un ilgums. Šāds mehānisms ir pēddepolarizācijas ekstrasistolēm, kuras rodas reģionos ar lielāko iestiepumu (117).

Iestiepuma izraisīto izmaiņu efektu ir daudz: pat pie normālas sirds, ja reģionālais iestiepums garāks par 30 min, tas aktivē IEG programmu, izraisa hipertrofijas veidošanos un izmainītu DP ilgumu bojātajos reģionos (118), bez tam straujas stresa/pārslodzes sistēmas izmaiņas palielina angiotenzīna II sintēzi, kas inducē miocītu hipertrofiju (119). Saistībā ar reģionālo L-tipa Ca sūkņu aktivitātes pieaugumu un uz āru vērsto kālija kanālu pagaidu aktivitātes kritumu (120) angiotensīns II spēj

sekmēt aritmogēno elektrisko dispersiju. Šie novērojumi uzvedina uz remodelācijas prevencijas iespēju, kavējot angiotensīna II efektus (119).

Ne katru reizi akūtas mehāniskās izmaiņas producē elektrofizioloģisko alterāciju un aritmijas (115), bet nereti PM tiek inducēta ātri un nehomogēni kontrahējoties un mijiedarbojoties priekškambaru segmentiem, kas izraisa elektrofizioloģisku dispersiju. Geometriskajā modelī nav sarežģīti iztēloties kā kontraktīlā dispersija (agrāk aktivējies segments iestiepj nākošo) jau bojātā bāzes matiksā inducē elektrofizioloģisku dispersiju (116). Fibroblasti veicina mehanoelektrisko sakabi priekškambaros (117), līdz ar to arī noris elektrofizioloģiskās mijiedarbības starp fibroblastiem un miocītiem (118).

PM izsuktās izmaiņas, attīstoties fibrozei, atstāj tiešu ietekmi uz šūnu, tāpēc elektro- un/vai farmakoterapija galu galā cieš neveiksmi atjaunojot SR. Fibroze ap miokarda infarkta rētu ļauj labāk izprast notiekošo. Fibrotisks miokards raksturojas ar lēnu vadīšanas spēju, kurā zems makroskopiskas izplatīšanās ātrums izskaidrojams ar mikroskopiskiem zigzagveida lokiem (119) vai ar speciālo vadīšanas audu nehomogēnu struktūru (120). *Reentry* loki šajā nesaistītajā vadīšanas sistēmā ir tikai dažus milimetrus lieli (121), tādējādi priekškambaru reģions ar progresējošu fibrozi var kļūt par lokālo avotu PM. Šī situācija hipotētiski nepieļauj pārejam priekškambarim pie kāda fibrozējoša reģiona saglabāt intaktas daļas bez iespējamās *reentry* viļņu ietekmes. Intensīvi fibrotiski priekškambaru apvidi izskaidro PM refraktaritāti pret dažādām ārstnieciskām aktivitātēm (120, 121).

Jebkuros apzīmētajos nehomogēnajos audos (vai nu saraustīta anizotropija, izteiktas pakāpes pārvades „logi” un impulsu saķeres pārtraukumi, pārvades zarošanās), drošības faktors izplatībai katrā gadījumā ir augstāks, nekā normālos audos (122). Pārvade nehomogēnos audos vairāk ir strukturāli atkarīga no vadīšanas „logiem” aiz viļņu frontēm. Ja „logs” ir tuvu kritiskajam izmēram, ārstnieciskā efektivitāte no ERP pagarinošiem medikamentiem būs ierobežota (123). Fibrozo rētu audi demonstrē multiplu ieejas un izejas punktu esamību un dažādas vienvirziena blokāžu vietas bez izteiktas sakarības (98). Tas var kalpot kā piemērs elektriskajām aktivitātēm, kuru parādīšanās lokālajās elektroprogrammās mainās no kontrakcijas uz kontrakciju, cikla intervāliem paliekot variabliem. Kaut arī tādām reģionam var prognozēt atbildes reakciju uz defibrilāciju, PM bieži parādās pēc priekškambaru ekstrasistolēm vai pat pēc normāla sinusa mezgla ģenerēta impulsa nekavējoties pēc ritma konversijas, kur vienvirziena blokādes periodiski atkārtojas kā audu fibrozes rezultāts (263, 266).

Apoptoze (paredzama jeb programmējama šūnu nāve) ir cits iespējamais PM strukturālā substrāta veicinātājs. Apoptoze parasti notiek kā specifisku šūnu tipu procesu izpausmes, bet patofizioloģiskos stāvokļos var notikt neprognozējami. Ja tā norisinās sirdī, miocīti iet bojā, līdz ar to kontraktilās kapacitātes un elektriskās aktivitātes īpašības tiek stabili izmainītas. Kaut arī pētījumos ar aitām bāzes modeli apoptozes nebija, pēc 19 – 23 nedēļu ilgās PM (124) cilvēka ātrijā pēc šāda laika konstatēja nelielu daudzumu apoptotisku šūnu (125). Šīs šūnas zaudē savas funkcionālās un strukturālās īpašības tad, kad apoptozes process noslēdzas un ir kā cēlonis neatgriezeniskiem bojājumiem priekškambaros (126).

Kopējā aina ietver sevī saslimšanas dažādās realitātes, kas, ietekmējoties gan no vecuma, gan individuālajām īpatnībām, gan autonomās regulācijas sistēmas defektiem, kopā negatīvi ietekmē ekstracelullāro matrici un citoskeletu, līdz ar to bojājot miocītus dažādos līmeņos. PM pamatos slēpjas šo postošo spēku mijiedarbība uz priekškambaru struktūru un funkciju. Agrīnas atpazīšanas un agrīnas preventīvas stratēģijas pielietošana var aizkavēt PM attīstību pa klasisko: paroksizmāla → persistējoša → permanenta ceļu. Preventīvai stratēģijai ideālā kārtā jāfokussējas uz proaritmogēno faktoru saistību ar PM. Šie faktori parādās, sasaistot saslimšanas procesus kā

1. veicināta PM palaidējmehānismu darbība (piemēram – simpātiskā un parasimpātiskā nervu sistēma un to mijiedarbība, predisponējošās aritmijas, ektopiskie avoti plaušu vēnās);
2. pieaugoša priekškambaru izplešanās (sirds vārstuļu saslimšanas, hipertensija un sirds mazspēja);
3. samazināts priekškambaru miocītu skaits pret fibrotiskajiem audiem, iekļaujot arī apoptozes procesam pakļauto šūnu daudzuma pieaugšanu (hipertensija un sirds išēmiskā slimība);
4. starp miocītiem pastāvošo saišu sagraušana (perikardīts un tūskas);
5. paaugstināti iekaisuma mediatori (perikardīts un miokardīts); un protams – mainīta šūnas enerģētika un oksidēšanās – reducēšanās procesu stāvoklis kā jonu sūkņu un vadīšanas sistēmas „logu” modulators.

Būtisks ir autonomās sistēmas ieguldījums, jo tā ietekme var būt pietiekami veicinoša kā triggers, jo īpaši pie atbilstoša, alterācijas skarta priekškambara substrāta esamības. Svarīgi, ka katram riska faktoram nav specifiska jonu sūkņu mērķa, pārvades „loga” vai elektrofizioloģiskā substrāta, bet atšķirīgākas ietekmes uz miokarda struktūru un kontraktilo funkciju. Daudz aktīvāk nepieciešams pētīt angiotensīna II lomu kā



iespējamā signālu devēja faktoru un ar AKE inhibēšanas un angiotensīna II receptoru blokādes ietekmi PM attīstībā un recidīvu prevencijā (125). To, ka AKE inhibēšana parāda savu nozīmīgumu pie PM recidīvu samazināšanas (125, 126), varētu skaidrot ar mijiedarbību starp sirds signālu pārnesanas kaskādi ar angiotensīnu II, bet tajā pašā laikā nevajadzētu aizmirst hemodinamiskās slodzes samazināšanas lomu, kur AKEi efekts ir pierādīts. AKEi palēnina vai padara atgriezenisku mehānisko remodelāciju un veido kontrakciju modeli daudz vienmērīgāku, tas veicina homogēnu mehanoelektrisko sasaisti un reducē elektrofizioloģisko dispersiju. Citi hipertrofiju veicinošie vai aritmogēnie hormoni kā endotelīns, katecholamīni vēl prasa daudz detalizētāku izpēti (17, 127, 156).

## **2.2. Priekškambaru mirgošanas nefarmakoloģiskas ārstēšanas iespējas**

Priekškambaru mirgošanas ārstēšanas galvenais pamats ir farmakoterapija. Daļai pacientu antiaritmiska terapija ir neefektīga vai arī pacienti medikamentozo terapiju pietiekamās devās dažādu apstākļu dēļ nevar lietot. Šādos gadījumos reālu efektu sniedz nefarmakoloģiskās metodes.

### **2.2.1. AV savienojuma ablācija**

Transvenoza AVS ablācija pirmo reizi tika veikta 1981. gadā ar intrakardiālas tiešas defibrilatora elektroizlādes palīdzību (128). RF enerģija nomainīja tiešo elektroizlādi gan efektivitātes, gan drošības dēļ (129). AVS RFKA ir sekmīga >95% gadījumu un saistās ar ļoti mazu blakus efektu un komplikāciju skaitu (93). Lai gan pēkšņas nāves epizodes ar ventrikulu tahikardiju/fibrilāciju pēc sekmīgas ablācijas ir iespējamās, risku būtiski var samazināt ar dažādiem EKS darbības režīmiem un paaugstinātu stimulācijas frekvenci pirmajās nedēļās pēc operācijas (91, 92, 93, 129). Retrospektīvi pētījumi ilgākā laika posmā apstiprina dzīves kvalitātes paaugstināšanos, slodzes tolerances pieaugumu un kreisā ventrikula funkcijas uzlabošanos pacientiem, kam veikta AVS ablācija (130). Iegūtie dati tika apstiprināti meta-analīzēs, kurās netika konstatēti pierādījumi paaugstinātai mirstībai ablācijas pacientu grupās salīdzinājumā ar lielajiem farmakoterapijas pētījumiem (88, 131).

Salīdzinājumā ar citām nefarmakoloģiskajām PM ārstēšanas metodēm, AVS ablācijas galvenā priekšrocība ir efektivitāte tuvu 100%, tomēr nevar neminēt tādu trūkumu, kā atkarība no EKS visa mūža garumā un potenciālo trombemboliju risks, kas gan būtiski samazinājies sakarā ar plašāku antikoagulantu pielietošanu (130). AVS ablācija ir piemērota simptomātiskiem pacientiem ar PM un apgrūtinātu vai neiespējamu frekvences kontroli, kuriem nav reāla efekta no iedarbīgiem AAL (bieži arī amiodarona) (131, 164). Piemēram, „*PALLAS dronedarona trial*” pārtraukts priekšlaicīgi, jo frekvences kontroles grupā pieauga kardiovaskulāro notikumu biežums. Līdz ar to var secināt, ka izņemot beta adrenoblokatorus un nedihidropiridīnu grupas kalcija kanālu blokatorus, t.s. klasiskie antiaritmiskie līdzekļi, frekvences kontroles pieejas īstenošanai nav piemēroti.

### 2.2.2. AV savienojuma modifikācija

Vairāki pētījumi demonstrē RF enerģijas iedarbības efektivitāti mugurējā labajā un vidus-septālajā reģionā, kā rezultātā izdodas stabili reducēt ventrikulu frekvenci pie PM 60% – 85% pacientiem (131, 132, 133). Vienā pētījumā apliecināta šīs procedūras saistība ar 21% agrīnu vai arī vēlīnu AV blokāžu izveidošanos (92, 134). Salīdzinājumā ar AVS ablāciju, AVS modifikācijas priekšrocība ir iespēja sasniegt frekvences kontroli PM pacientiem bez pastāvīgas elektrokardiostimulācijas nepieciešamības. Tomēr AVS modifikācija nav plaši izplatīta, jo eksistē augsts tahisistoliskas PM recidīvu biežums, frekvences kontrole bieži ir efektīga tikai īslaicīgi, izteikti simptomātiskiem pacientiem dzīves kvalitātes izmaiņas ir minimālas un īslaicīgas. Parasti AVS modifikācija ir pielietojama pacientiem, kuriem būtu nepieciešama AVS ablācija, bet dažādu iemeslu dēļ šobrīd EKS implantācija nav iespējama vai arī pacients tai nepiekrīt (129, 134).

### 2.2.3. Preventīvā priekškambaru elektrokardiostimulācija

Vagotoniska PM – Coumel ar līdzautoriem (135) demonstrēja priekškambaru stimulācijas efektivitāti pacientiem ar paroksizmālo PM, kurai bija vagus sistēmas izcelsme. PM provocēja sinusa bradikardija vai priekškambaru bigeminija, parasti miera stāvoklī, miegā, pēc barības uzņemšanas. Vagotoniska PM parasti ir paroksizmāla un

biežāk sastopama vīriešiem bez apstiprināta sinusa mezgla vājuma sindroma vai strukturālām sirds slimībām. Ja ārstēšana ar vagolītiskiem AAL kā disopiramīds ir neefektīva, atriāla stimulācija var tikt pielietota ar samērā labu rezultātu (135).

Kardio stimulācija pacientiem ar sinusa mezgla vājuma sindromu – retrospektīvi pētījumi parāda priekškambaru stimulācijas priekšrocības pret ventrikulāru „demand” tipa stimulāciju pacientiem ar sinusa mezgla vājuma sindromu ar pozitīvu ietekmi uz PM epizožu biežumu, cerebrovaskulāro notikumu risku, SM progresu un kopējo mirstību. Tas ir apstiprināts arī vairākos randomizētos pētījumos (136, 137), tomēr, ja bradikardija nav indikācija kardio stimulācijai, priekškambaru stimulācija nespēj būtiski aizkavēt PM epizodes (138).

BACHMAN kūlīša priekškambaru stimulācija – pēdējos gados tiek aktīvi meklētas jaunas priekškambaru stimulācijas metodes, kas mazinātu priekškambaru mirgošanas paroksizmu biežumu (217). Tiek uzskatīts, ka BACHMAN kūlīša audu impulsa pārvade ir dabīgais ceļš starp labo un kreiso priekškambari. Impulsa aizture starp abiem priekškambariem pie parastās priekškambaru elektrokardio stimulācijas spēlē lielu lomu PM paroksizmu sākumam. BACHMAN kūlīša elektrokardio stimulācija būtiski samazina PM paroksizmu biežumu (218, 219). Procedūras trūkums ir ilgstoša, precīza elektroda pozicionēšana un Rtg laika paildzināšana.

Divu vietu (*dual-Site*) priekškambaru elektrostimulācija nodrošina vienmērīgāku priekškambaru depolarizāciju un repolarizāciju kā parastā stimulācija un ir efektīvāka PM profilaksei kā vienas priekškambaru vietas (*single-site*) stimulācija (139, 140). Tajā pašā laikā jāatzīmē, ka riska grupas pacientiem kā galvenā indikācija stimulācijai paliek bradikardija un tā neatceļ nepieciešamību turpināt AAL lietošanu.

Kopumā var sacīt, ka lielākā daļā pacientu, kuriem priekškambaru stimulācija dod reālu efektu, spēj aizkavēt PM vai reducēt šo epizožu biežumu, tomēr atbilst grupām ar vagotonisku PM vai sinusa mezgla saslimšanu. Priekškambaru stimulācijai nav apstiprinātu datu par reālu efektu pacientiem, kuriem ir nevagotoniskas ģenēzes PM vai nav sinusa mezgla patoloģijas. Biatriāla un BACHMAN kūlīša stimulācijas saglabā savu vietu kā iespējamās ārstnieciskas metodes, bet nepieciešami plašāki daudzcentru pētījumi (91, 92).

#### 2.2.4. Priekškambaru mirgošanas ķirurģiska ārstēšana

Labirinta (*Maze*) procedūra – anatomisku barjeru izveidošana priekškambaros ierobežo cirkulējošo vilnīšu izplatību un mazina to iespēju sasniegt kritisko apjomu, kas nepieciešams stabilas PM pastāvēšanai. Cox un līdzautori 1987. gadā (141) ziņoja, ka nelielu incīziju izdarīšana priekškambaros pacientiem ar PM bieži ir efektīva SR atjaunošanai un stabilizācijai arī ilgā laika posmā. Pēc vairāku pētījumu datiem grupās, kurās tika pielietota *maze* procedūra, 74% – 90% SR saglabājās 2 līdz 3 gadus pēc operācijas (141, 142). Operatīvā mirstība ir  $\leq 1\%$ , bet mazāk kā 6% pacientu nepieciešama kardiostimulatora implantācija. Dati apliecina, ka  $>90\%$  pacientu saglabājas abu sirds priekškambaru mehāniskās funkcijas (143). Labirinta procedūra tiek lietota arī pie idiopātiskas PM ar 95% efektivitāti (145, 146).

Alternatīvas ķirurģiskās pieejas – PM ārstēšanā pacientiem, kuriem nepieciešama mitrālās vārstules ķirurģija, šodien tiek lietota arī krioablācija, kuras pielietojums ierobežojas ar iedarbību uz kreisā priekškambara mugurējo sienu. Lineārās kriotehnikas veidotās līnijas savieno 4 plaušu vēnas ar mugurējo mitrālā gredzena daļu, šī metodika ir efektīga sinusa ritma atjaunošanā un stabilizācijā ilgākā laika posmā 69% pacientiem ar hronisku PM (147, 148). Laikā, kad tiek veikta mitrālās vārstules maiņa vai korekcija, endokardiāla plaušu vēnu izolācija tiek veikta redzes kontrolē, biežāk pielietojot RFKA katetrus (22, 23, 24, 144, 147, 148). Pirmajos ziņojumos pacientiem ar hronisku PM un dilatētu priekškambari pēc 1 gada 30% saglabājās sinusa ritms un funkcionējoši priekškambari (148). Šie dati apliecināja, ka, lai gan plaušu vēnas ir ar lielu nozīmi PM attīstībā, jo īpaši, ja pacientam ir mitrālās vārstules patoloģija un dilatēts kreisais priekškambaris, daudzos gadījumos hroniska priekškambaru remodelācija attīstās pakāpeniski posmā no persistējošas uz pastāvīgu PM un ir neatkarīga no plaušu vēnām (144, 147). Šī koncepcija šodien ir vadošā un pamato elektroanatomisko pieeju PM ķirurģiskajā ārstēšanā (94, 95).

Ķirurģiskā pieeja ir optimāla metode pacientiem, kuriem ir hroniska PM un nepieciešama kāda ķirurģiska operācija atvērtā krūšu kurvī vai ar mākslīgās asinsrites izmantošanu. Pacientiem ar idiopātisku PM, kuriem nav citu indikāciju ķirurģijai tādā plašā apjomā, intraoperatīvā pieeja saistās ar potenciālu risku, diskomfortu un ilgu rehabilitācijas periodu pēc operācijas, tāpēc šī tehnoloģija nav uzskatāma par ikdienā pielietojamu metodi.

### 2.2.5. Dažādas intrakardiālas katetrablācījas metodikas PM ārstēšanā

Šobrīd ir zināmi 2 atšķirīgi aritmiju tipi, kuri veicina PM izveidošanos. Viens no tiem ir priekšlaicīga depolarizācija, kas izsauc PM (150). Otrs tips ir fokāla tahikardija, kura vai nu inducē mirgošanu, vai atdarina PM ar ātras un neregulāras sīko vilnīšu frontes izveidošanu priekškambaros (149). Fokālo tahikardiju kā PM iniciatoru var atpazīt, jo tās bieži saistās ar izejas bloku (*exit block*) starp izcelsmes vietu un pārējo priekškambari (149, 150).

Kaut arī PM fokālie avoti var tikt atrasti gan labajā priekškambarī, gan kreisajā priekškambarī, gan koronārajā sinusā, gan *vena cava superior* vai Maršala vēnā, 95% fokālo avotu lokalizēti plaušu vēnās (151). Plaušu vēnas ir apsegtas ar miokarda uznavām, kuras veidojas no viena vai vairākiem miokarda šķiedru pārvalkiem, kuri orientēti cirkulāri, gareniski, slīpi vai spirālveidā. Šīs uznavas ir 2 – 25 mm garas ar vidējo garumu ~10 – 20 mm augšējās plaušu vēnās un 5 – 10 mm apakšējās plaušu vēnās. Šī uznavu garuma atšķirība var izskaidrot, kāpēc aritmogēnie avoti biežāk atrodas augšējās nekā apakšējās plaušu vēnās (73, 78). Miokarda uznavu aritmogēnā daba tiek saistīta ar to embriogēnētisko atrašanās vietu un izcelsmi, kas ir līdzīga sirds vadīšanas sistēmai, tāpēc tām raksturīgs anomāls automātisms (152). Joprojām nav precīzi skaidrs, kura no plaušu vēnās lokalizētām aritmijām biežāk izraisa spontāno automātismu, *reentry* vai trigeru aktivitāti, un iespējams, ka tieši vairāku mehānismu mijiedarbība kopā veicina aritmiju izcelšanos (78, 95).

### 2.2.6. Nefarmakoloģisko metožu kopsavilkums

Ja salīdzinām PM pacientu grupas, tad lielākajai daļai no tiem izdodas sasniegt pozitīvu efektu ar farmakoterapiju. Protams, ir jādefinē, ko mēs saprotam ar jēdzienu: „pozitīvs efekts” un kādu mērķi vēlamies sasniegt? Vai tā ir frekvences kontrole pie hroniskas PM, vai recidīvu biežuma samazināšana pie simptomātiskas PM, vai agrīnu un/vai vēlīnu recidīvu profilakse pēc kardioversijas vai kardiķirurģiskas operācijas, katrā gadījumā stratēģija ir atšķirīga, bet mērķi ir līdzīgi: kavēt patofizioloģisko procesu tālāko virzību, samazināt remodelācijas procesu, ierobežot sirds mazspējas attīstību un, protams, reducēt simptomātiku. Pacientu daļa, kurai farmakoterapija ir praktiski neefektīva, ir salīdzinoši neliela, taču no klīnicistu viedokļa – tā ir vislielākās problēmas

radošā pacientu grupa, no ekonomikas viedokļa – tā ir arī vislielākos izdevumus veidojošā daļa.

Aplūkojot nefarmakoloģiskās metodes kopumā, katrā gadījumā ir nepieciešama individuāla metodes izvēle. Pacientam ar kardiomiopātiju, hronisku PM un grūtībām adekvāti kontrolēt sirdsdarbības frekvenci, AVS ablācija ir optimāla terapijas izvēle (91, 92, 93, 97, 153). Pacientam ar sinusa mezgla vājuma sindromu priekškambaru stimulācija un jo īpaši biatriāla un BACHMAN kūlīša elektrodu lokalizācija būs vēlamākā metode PM prevencijai. Pacienti ar idiopātisku PM izvēle ir daudz sarežģītāka – dažu autoru viedoklis dod priekšroku segmentārai plaušu vēnu izolācijai, citu autoru dati priekšroku dod ostiālām ablācijām, izmantojot ultraskaņas tehniku vai speciālas balonkatetru iekārtas ar RF enerģijas pielietošanu. Gadījumos, ja idiopātiskā PM jau kļuvusi persistējoša vai hroniska, priekšroka ir elektroanatomiskajai izolācijai, kas mūsdienās, izmantojot trīsdimensionālā mepinga iekārtas (CARTO, *en-Site*), ir ieguvušas visai plašu pielietojumu, tiesa gan, attālie rezultāti diemžēl nav ne tuvu ķirurģisko metožu efektivitātei (95). Operācijas apjoms, risks un citi potenciālie blakus faktori ierobežo ķirurģiskās pieejas iespējas, līdz ar to saglabājot to kā prioritāru metodi pacientiem ar PM, kuriem nepieciešama kardiokirurģiska iejaukšanās kādas citas patoloģijas dēļ (153).

### 2.3. Ventrikulu frekvences kontroles iespējas pacientiem ar pastāvīgu PM

Priekškambaru mirgošanu raksturo ātra un neregulāra priekškambaru aktivācija, parasti 400 – 600 reizes minūtē. Tāda nefizioloģiska frekvence gluži loģiski nesniedz adekvātu hemodinamisko atbalstu no priekškambaru puses kopējā sirds izviedē, tiek zaudēts priekškambaru ieguldījums sistoles tilpumā. Priekškambaru kontrakciju zudums palielina trombemboliju risku sakarā ar asins stāzi mirgojošos priekškambaros un sekojošu trombu veidošanos (13, 70, 73, 154). PM laikā ventrikulu darbības frekvence vairs netiek fizioloģiski kontrolēta no sinusa mezgla puses. Tā vietā darbojas nosacīts AVS filtrējošs mehānisms, kurš regulē ventrikulu frekvenci, vadoties no priekškambaru inducētajiem signāliem. Lai gan AVS ir dzīvību saglabājošā funkcija (A-V aizture), kura nodrošina noteiktas frekvences pārvadi no priekškambariem uz ventrikuliem, bez farmakoterapijas vai cita veida ierobežojumiem, PM izsauc neadekvāti ātru un neregulāru ventrikulu darbības frekvenci. Šis stāvoklis jau pats par sevi rada daudzus

nopietnus simptomus kā sirdsklauves, SM attīstību, diskomfortu krūšu kurvī, galvas reiboņus, sinkopi. Ilgstoša tahikardija nekontrolētas ventrikulu frekvences rezultātā noved pie tahikardijas inducētas kardiomiopātijas (89), turpretī pareiza frekvences kontrole izteikti samazina SM attīstību (1, 131, 136, 155, 156). Pastāv galvenais jautājums: ko drīkst nosaukt par „pietiekamu” un ko par „nepietiekamu” frekvences kontroli? Kaut arī ventrikulu frekvence 60 – 90 reizes minūtē tiek rekomendēta kā optimālā pacientiem ar PM (154, 156), ne specifiskos eksperimentos, ne klīniskajos novērojumos, ne multicentru triālos nav pieejama informācija, kas tieši atbalstītu šo rekomendāciju (16). Faktiski jēdziens „optimāla ventrikulu frekvences kontrole” visai PM pacientu kohortai nav definēts. Ja kā vērtēšanas kritēriju izvēlas sakarību starp ventrikulu darbības frekvenci un sirds izsviedi, tad frekvences kontrole tiek vērtēta kā „pietiekama”, ja sirds izsviedes/ventrikulu frekvences attiecības līkne ir ar pozitīvu vektora virzienu vai pozitīvu dinamiku, un attiecīgi, ja negatīva līkne, tad „nepietiekama”. *Rawles* savā ziņojumā uzsvēra, ka frekvenci < 90 reizēm vienā minūtē miera stāvoklī var kontrolēt jebkuram pacientam, un frekvence >140 reizēm minūtē jebkurā gadījumā būs nekontrolējama (130, 157). Lai kā, bet 73% pacientu ar nosacīti „pietiekamo” frekvences kontroli tā vidēji ir 90 – 140 sitienu minūtē. Optimālā frekvences un sirds izsviedes attiecība tika meklēta eksperimentos anestezētiem suņiem, un tā bija nedaudz lēnāka kā dzīvnieka standarta sinusa mezgla frekvence, tomēr, ja citi hemodinamiskie parametri tika lietoti objektīvai novērtēšanai, tad optimālas frekvences jēdziens palika atšķirīgs (154, 158). Tas noveda pie uzskata, ka šis gadījums ir daudz komplicētāks: ventrikulu frekvenci ietekmē dienas fiziskās aktivitātes dažādos laika periodos, tai raksturīgas diennakts svārstības, to ietekmē arī adrenalīna, noradrenalīna un serotonīna sistēmas aktivitāte, pacienta psihoemocionālais stāvoklis (159, 160). Kuru frekvenci izvēlēties par pamatu? Miera, slodzes vai diennakts vidējo, ko reģistrē ar 24 h Holtera monitorēšanas pierakstu? Konkrētas atbildes šobrīd nav, tādējādi optimālo frekvenci nākas piemeklēt individuāli, jo katram pacientam sinusa mezgla frekvence pirms aritmijas arī bija atšķirīga (1, 85, 88, 154).

### **2.3.1. AVS ablācija kā frekvences kontroles metode pie pastāvīgas PM**

Pacientiem ar pastāvīgu PM ārstēšana balstās uz trīs pamatakcentiem:

1. tromboemboliju profilakse;

2. sirdsdarbības frekvences kontrole;
3. SM / TIKMP samazināšanas;

Visi šie akcenti savā starpā ir cieši saistīti un jebkura no viņiem samazināšana (pietuvināšana) normas rādītājiem pozitīvi ietekmē gan pārējo negatīvo dinamiku, gan uzlabo kopējo pacienta prognozi un samazina kardiovaskulārās mirstības risku (7). Jau kopš 1982. gada, kad M.Šeinmans (*Melvin Sheinmann*) veica pirmo AVS katetablāciju ar sekojošu pastāvīgā elektrokardiostimulatora (EKS) implantāciju pacientam ar pastāvīgu (permanentu), ar farmakoterapiju nekontrolējamu PM, AVS ablācija tiek lietota kā alternatīva ventrikulu frekvences kontrolei pacientiem ar permanentu PM, kuriem farmakoterapija ir neefektīva („pret farmakoterapiju refraktāra PM”) vai pacients medikamentus atbilstīgās devās netolerē vai parādās nevēlamas blaknes (25, 28, 34, 35, 37, 38). Tā kā AVS parasti ir vienīgais ceļš, pa kuru PM radītie impulsi pārvadās uz ventrikuliem, viena no radikālām metodēm ir destruēt AVS un izveidot pilnu AV blokādi. Tas rada nepieciešamību implantēt ventrikulāru EKS, tādējādi cena par „perfektu” frekvences kontroli ir pastāvīgs EKS (33). Laika gaitā šo metodi apzīmēja kā „*Ablate and Pace*”, vadoties pēc līdzīga nosaukuma triāla (36, 37). Daudzas publikācijas apraksta AVS ablācijas un pastāvīgas EKS implantācijas pozitīvo ietekmi uz pacientu dzīves kvalitāti ilgākā laika posmā, slodzes toleranci un kreisā ventrikula funkciju pacientiem ar augsti simptomātisku un farmakoterapijai refraktāru PM, tajā pašā laikā ir pretrunīgi dati par konkrētām pacientu grupām, par salīdzinošiem datiem dažādās sistoliskās mazspējas grupās, par EKS programmu ietekmi uz slodzes toleranci, dzīves kvalitāti, sirds mazspējas attīstības dinamiku, metodes saistību ar turpmākās farmakoterapijas izvēli (36, 38). *Daoud* (40) aprakstīja, ka sirds izsviede pieaug, ja pastāv regulāra stimulācija, salīdzinājumā ar neregulāru frekvenci, citi autori atzīmēja, ka neregulāra sirdsdarbība producē negatīvus hemodinamiskos efektus neatkarīgi no vidējās frekvences (40, 41). Šobrīd ir apzināta vēl viena problēma – klasiskai elektrostimulācijai labā ventrikula galotnē ir potenciāli nelabvēlīgs un dažu autoru ieskatā, pat kaitīgs hemodinamisks efekts sakarā ar nepareizu ventrikulu elektrisko aktivāciju (42).

Kopš „*Ablate and Pace*” koncepcija nodrošināja iespēju kontrolēt frekvenci un to stabilizēt, neapšaubāmi, radās interese salīdzināt šo stratēģiju ar farmakoterapiju. Ablācijas procedūras ieguvumi ilgākā laika posmā ir salīdzinoši līdzīgi ar farmakoterapiju, tajā pašā laikā ir daudzi ziņojumi, kuros aprakstīta salīdzinošā efektivitāte „*Ablate and Pace*” pieejai sirds mazspējas pacientiem (43, 44, 45, 46).



Diemžēl laika gaitā „*Ablate and Pace*” tās klasiskajā izpildījumā parādījās daudzas negatīvās puses un radās vairāki, neatbildēti jautājumi:

1. agresīva farmakoterapeitiska frekvences kontrole PM pacientiem ar lielām medikamentu devām rada būtisku paaugstinātu asistolijas risku, jo īpaši miera stāvoklī vai naktīs;
2. elektrokardiostimulācija spēj likvidēt asistoliju, taču citā laikā sirdsdarbības frekvence paliek neregulāra, reizēm tahisistoliska;
3. agresīva farmakoterapeitiska pieeja (pamatmedikamenti ir beta adrenoblokatori, ne-dihidropiridīnu grupas kalcija kanālu blokatori vai digokssīns) ir ar negatīvu hemodinamisko efektu;
4. „*Ablate and Pace*” ar elektrodu novietojumu labā kambara galotnē laika gaitā veicina SM attīstību, jo simulē Hisa kūlīša pilnas kreisās kājiņas blokādes ainu, kas pēc daudzu literatūras avotu datiem būtiski pasliktina sirds funkciju un pacienta prognozi (47, 48);
5. vienlaikus veikta AVS katetrablācija un EKS implantācija pakļauj pacientu paaugstinātam riskam, jo pēc AVS ablācijas pacients ir pilnībā no stimulatora darbības atkarīgs, savukārt pastāv iespējas (centros ar lielu pieredzi mazākas) elektrodu dislokācijai vai spontānai stimulācijas sliekšņa pieaugšanai (37, 49).

Šie fakti lika meklēt alternatīvus ceļus problēmu risināšanai. Lai gan 2000-šajos gados strauji attīstījās dažādas katetrablācijas tehnoloģijas un arvien lielākai pacientu daļai vispirms cenšas veikt dažādas PM ierobežojošas invazīvās procedūras (kreisā priekškambara segmentāciju, CFAE potenciālu ablāciju, AF-Nest identifikāciju, ganglionālo ablāciju u.tml.), paliek pietiekami liela pacientu kohorta, kurai šīs procedūras ir vai nu novēlotas, vai sakarā ar dažādiem papildus riska faktoriem nav ilgtermiņā efektīvas, vai nav veicamas vispār (35, 37). Ja AVS ablācijas pamatprincipi ir nemainīgi vēl no Šeinmana laikiem (invazīvā ceļā ar elektrofizioloģiskām metodēm identificē AVS un ar siltuma, aukstuma jeb kādu citu enerģiju destruē tā audus, pārtraucot pārvadi AV mezglā no priekškambariem uz kambariem, radot pilnu AV blokādi ar PM – Frederika (*Frederic*) sindromu), tad EKS pielietojums ir variabls un joprojām ap to ir plašas diskusijas (50, 51).

Kur implantēt kambara elektrodu? Kā alternatīvās vietas tika minētas kambaru starpsiena (septālā pozīcija), tuvu Hisa kūlītim (para-hisiāla pozīcija) un labā kambara izplūdes (izsviedes) trakta lokalizācija. Pieejas tika pamatotas ar elektroda lokalizāciju

tuvu fizioloģiskās pārvades ceļiem, normalizētu QRS intervālu un pacientu klīniskā stāvokļa uzlabošanos (51, 52). Diemžēl par šīm metodēm publicētie dati līdz 2006. gadam parasti bija reģistru veidā bez randomizētas salīdzināšanas, kad vairākos autoritatīvos Eiropas un Āzijas kongresos parādījās ziņojumi par septālās un augsti septālās elektrodu lokalizācijas ieguvumiem. Diemžēl šie ieguvumi ilgākā laikā varēja tikt attiecināti tikai uz pacientiem ar saglabātu sistolisko funkciju, kuru galvenās problēmas bija sirdsklauves, tahikardijas inducēti hemodinamikas traucējumi un dzīves kvalitātes kritums (51, 53, 54).

Kā cits iespējamais risinājums tika pielietota sirds resinhronizācijas metodes (CRT no starptautiski pieņemtā *Cardiac resynchronization therapy*) ieviešana klīniskajā praksē pacientiem ar permanentu PM. Lieli randomizēti klīniskie pētījumi parādīja CRT ieguvumus selektētai SM pacientu grupai: vadoties pēc 2007. un 2008. gada AHA/ACC/ESC/EHRA/HRS vadlīnijām sirds resinhronizācijas terapija ir indicēta pacientiem ar II – III klases (pēc NYHA (*New York Heart Association*) – Ņujorkas Sirds Asociācijas) hronisku SM, būtiski samazinātu kreisā kambara sistolisko funkciju ( $KKIF \leq 35\%$ ), pierādītu elektrisko dissinchroniju (QRS intervāls  $\geq 120$  msek), kuri saņem optimālu farmakoterapiju un kuriem ir sinusa ritms (35). 2010. gadā Eiropas kardiologu biedrība kopā ar Eiropas Sirds ritma asociācijām (EHRA, ECAS) izdarīja labojumu, kurš noteica, ka CRT ir pielietojams pacientiem ar permanentu PM, ja tiek veikta AVS katetrablācija, taču šiem pacientiem pēc citiem kritērijiem vienalga bija jāatbilst augšminētajām vadlīnijām – NYHA II – III,  $KKIF \leq 35\%$ ,  $QRS \geq 120$  msek. ASV asociāciju vadlīnijas līdz pat 2010. gadam CRT pielietojumu pacientiem ar pastāvīgu PM saistīja ar agresīvu frekvences kontroli, saglabājot līdzīgus ierobežojumus (37). Tādējādi tās pacientu grupas ārstēšanas principi, kura ir ārpus vadlīniju ierobežojumiem, praktiski balstījās uz atsevišķās publikācijās izvirzītām hipotēzēm un universitāšu centru koncepcijām. Literatūrā tika salīdzinātas farmakoterapijas un dažādu lokalizāciju (septālas, labā kambara izsviedes trakta, biventrikulārās/CRT/ ) kambaru stimulācijas, taču ļoti reti sastopami salīdzinājumi starp dažādām stimulācijas metodēm (54, 59, 263).

CRT pielietojums pastāvīgas PM pacientiem, salīdzinot ar farmakoterapiju un pretstatot grupas ar kombinētu pieeju – farmakoterapija + CRT vai farmakoterapija viena pati (ar agresīvu jeb mazāk agresīvu farmakoterapiju), pēc Gasparini un Khadjooi (46, 47, 48) datiem apliecināja, ka reāli CRT ieguvumi (hemodinamiski, remodelāciju mazinoši) parādās tikai tad, ja stimulācijas biežums pārsniedz 85%, tai pat laikā

Gasparini un Auriccio multicentra pētījums MILOS apliecina, ka CRT ar agresīvu, hemodinamisku ietekmējošu frekvences kontroli nav pārāka par mērenu farmakoterapiju frekvences kontrolei, ko apliecina arī I. Van Gelder (RACE II) 2010. gadā (63). Veidojas pretruna, kurā pazūd pacienti ar mērenu sistolisko disfunkciju, kuri dažādos parametros neatbilst vadlīniju ierobežojumiem (54, 55).

OPSITE pētījums „*Ablate and Pace*” pieejā apliecināja būtiskus ieguvumus, samazinot pacientu simptomātiku un funkcionālo stāvokli bez ievērojamas atšķirības starp labā un kreisa kambara stimulāciju, taču šiem pacientiem bija saglabāta kreisā kambara sistoliskā funkcija (54, 56). PAVE pētījums apliecināja „*Ablate and Pace*” + CRT ieguvumus pacientiem ar  $KKIF \leq 45\%$  un/vai SM III pēc NYHA, taču kā galveno trūkumu PAVE pētījumam min fokusēšanos tikai uz Eho – kg parametru izmaiņām. Literatūrā nav datu par salīdzinošu analīzi, izmantojot gan remodelācijas parametrus (kā REVERS, C. Linde un līdzautori, klasiskais CRT pētījums par agrīnu efektivitāti pacientiem ar mērenu SM), gan bioķīmiskos marķierus (55). Daļa neliela apjoma pētījumu analizē akūtus rezultātus (6 – 12 mēnešu laikā) (58). AVERT-AF (*Atrio-Ventricular Junction Ablation Followed by Resynchronization Therapy in patients with CHF and AFib*) un An-Art pētījums (*AV node ablation in CRT*) (59, 60) vairāk pievērsušies pacientu funkcionālā stāvokļa analīzei salīdzinājumā ar farmakoterapiju, tādējādi joprojām paliek neizskaidrotas plašāka spektra izmaiņas problemātiskajā pacientu grupā, kura neatbilst klasiskajām, vadlīnijās aprakstītajām CRT indikācijām, bet kura ir ar potenciāli augstu smagas SM attīstības risku tālākā slimības gaitā bez adekvātas ārstēšanas (61) 2011. gadā HRS kongresā (M.Brignole) tika ziņoti randomizētā APAF (*Ablate and pace in atrial fibrillation*) pētījuma rezultāti. Tika salīdzināti rezultāti pacientiem ar pastāvīgu priekškambaru mirgošanu pēc AVS katetrablācijas ar labā kambara galotnes stimulāciju un biventrikulāro (CRT) stimulāciju. CRT implantācija veikta pacientiem bez tiešām CRT indikācijām ( $QRS < 120\text{ms}$ ,  $EF > 35\%$ , NYHA II-III f.kl. ), novērošanas ilgums līdz 18 mēnešiem [263]. CRT pacientu grupā atzīmēja ievērojami mazāk SM hospitalizācijas gadījumu.

Konceptuāli labā kambara pastāvīga elektrostimulācija (un pēc AVS RF katetrablācijas, tā pēc definīcijas ir pastāvīga) izraisa kreisā kambara dissinhroniju gan nekavējoši pēc stimulācijas uzsākšanas (276) gan arī ilgākā laika posmā ap 50% pacientu (277). Kā priekšnosacījums un objektīvs pamatojums sirds resinhronizācijas terapijas ieguvumiem literatūrā allaž tiek minēta sirds kreisā kambara resinhronizācija, tātad kavētās aktivācijas atgriešana normas vai maksimāli pietuvināti normas variantam.

Šajos avotos parādās norādes par potenciālo sirds resinhronizācijas terapijas efektu un ieguvumiem pacientiem pēc AVS RF katetrablācijas, taču līdz šim ir literatūrā pieejami tikai neliela apjoma dati par šo pacientu grupu, kurā veikts salīdzinājums pret klasisko labā kambara stimulāciju, turklāt šie apskati fokusēti vai nu tikai uz dažiem ehokardiogrāfiskajiem parametriem vai arī dati aplūkoti īsā laika posmā (mazāk nekā 12 mēneši) (276).

Šie dati apliecina nelielas priekšrocības sirds resinhronizācijas metodes pielietojumam, pamatojoties uz slodzes tolerances pieaugumu un atsevišķu ehokardiogrāfijas parametru izmaiņām, taču nenorāda uz būtiskiem ieguvumiem, kā arī neaplūko citu objektivizējamo parametru izmaiņas, tāpēc gan pēc Amerikas, gan Eiropas profesionālo asociāciju vadlīnijām sirds resinhronizācija šobrīd nav kā pirmās rindas ārstēšanas metode pacientiem pēc AVS RF katetrablācijas (rekomendāciju klase II a, pierādījumu līmenis B) un tiek rekomendēta līdztekus klasiskajām resinhronizācijas indikācijām: KKIF  $\leq 35\%$ , New York Heart Association (NYHA)  $\geq III$  un QRS platums  $\geq 120$  vai  $\geq 130$  ms (vai pilnīga atkarība no elektrostimulācijas).

Tai pat laikā jau 2010. gadā ir parādījušās publikācijas un ziņojumi par pacientu grupu, kurai eksistē mērena kreisā kambara sistoliskā disfunkcija un ir būtiski ieguvumi no sirds resinhronizācijas terapijas pēc AVS RF katetrablācijas, taču atkal galvenais akcents tiek likts uz ehokardiogrāfijas datiem un uz sirds mazspējas funkcionālajām klasēm pēc NYHA.

Sirds resinhronizācijas metode ir prioritāte, izvēloties pacientiem „*Ablate and Pace*” ārstēšanas metodi. P. Stradiņa Kardioloģijas centra pētījums tika veikts pirms APAF pētījuma uzsākšanas, novērošanas ilgums bija 24 mēneši un ilgāk. Pētījumā tika analizētas 3 pacientu grupas pēc iepriekš veiktas AVS katetrablācijas: pacienti ar labā kambara galotnes stimulāciju, pacienti ar kambaru starpsienas stimulāciju un pacienti ar biventrikulāro (CRT) stimulāciju, pie tam kā salīdzinājuma parametri tika izvēlēti ne tikai attēldiagnostikas kritēriji (ehokardiogrāfija), bet arī bioķīmiskie marķieri un dzīves kvalitātes mērījumi, kā arī hospitalizāciju un kardiovaskulāro notikumu un ar tiem saistīto komplikāciju biežums (273, 274).

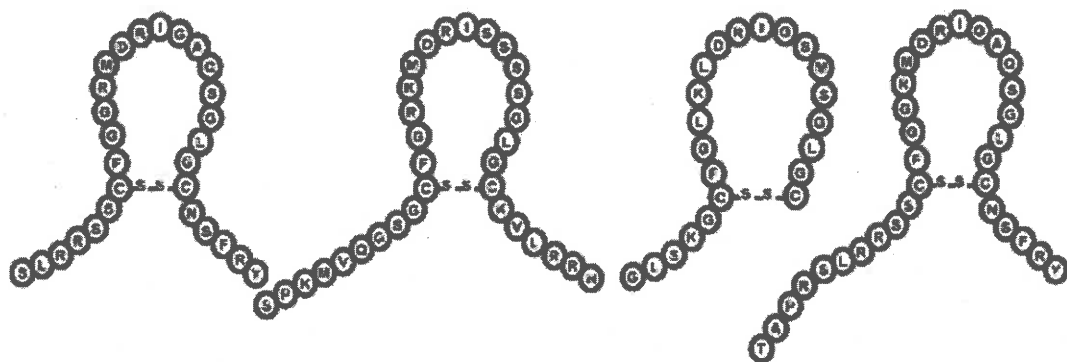
## 2.4. Sirds mazspējas bioķīmiskie marķieri. Nātrijurētiskā peptīda biomarķiera loma pie hroniskas sirds mazspējas

BNP un NTproBNP – plašāk zināmais biomehāniskā stresa marķieris ir B-tipa Nātrijurētiskais peptīds (literatūrā ierasti sastopama abreviatūra BNP). Sekretēts kambaros atkarībā no kardiomiocītu iestiepuma. Saistās un aktivē receptorus, lai reducētu vaskulāro rezistenci, centrālā venozā spiediena un nātrijurēzes pieaugumu. Informativitāte ir augsta, taču jāatzīmē, ka BNP līmeni ietekmē dažādi faktori. Arī dažāda vecuma pacientiem BNP līmeņa informativitāte ir atšķirīga (278).

### 2.4.1. Nātrijurētiskie peptīdi

Laboratorijas testos var iegūt pietiekami daudz informācijas par sirds mazspējas diagnozi, taču viens no mūsdienu diagnostiskajiem marķieriem ir kambara sienu iestiepuma/stresa marķieris jeb Nātrijurētiskais peptīds (BNP – *brain natriuretic peptide*) (>400 pg/mL) NT-proBNP >2000 pg/mL. Nereti ir vairāki kritēriji, kuri it kā liecina par esošu sirds mazspēju – elpas trūkums, nespēks, nogurums, taču BNP ir normas robežās. Tādos gadījumos diagnostikas skatam ir jāvērsas plašāk, jo elpas trūkumam pie slodzes var būt 1001 iemesls un nebūt ne lielākā daļa ir saistīti ar sirds mazspēju.

Nātrijurētiskais peptīds ir peptīdu saimes peptīds, kuru veido 17 aminoskābju gredzens, kas kopā saistīts ar disulfīdu saitēm, bet tie ir ģenētiski atšķirīgi, tādēļ arī to darbība ir dažāda kardiovaskulārajā sistēmā, nierēs un endokrīnā sistēmā. Cilvēkiem nātrijurētiskā peptīdu saime sastāv no atriālā nātrijurētiskā peptīda (ANP), smadzeņu nātrijurētiskā peptīda (BNP) kas ir cēlies no miokardiālām šūnām, C-tipa nātrijurētiskais peptīds (CNP) ar endoteliālu izcelsmi un urodilatīns (URO), kas, domājams, ir cēlies no nierēm. Turklāt nātrijurētiskie peptīdi ir atrasti arī citos mugurkaulniekos. Daži tika atrasti čūsku indēs: *Dendroaspis angusticeps* nātrijurētiskie peptīdi tika atrasti *Dendroaspis angusticeps* (zaļās mambas) indē; CNP analogi tika klonēti no *Crotalinae* saimes čūskas indes dziedzera; *Pseudocerastes persicus* nātrijurētiskie peptīdi tika izolēti no Irānas *Pseudocerastes persicus* čūskas, un trīs nātrijurētiskā tipa peptīdi (TNP-a, TNP-b un TNP-c) tika iegūti no *Oxyuranus microlepidotus* indes.



h-ANP

h-BNP

h-CNP

h-Urodilatīns

### 2.1 .att. Aminoskābju secība četriem cilvēka nātrijurētiskiem peptīdiem

Cilvēka rekombinētais ANP (karperitīds) klīniskajā praksē Japānā tiek lietots akūtas, dekompensētas kongestīvas sirds mazspējas (KSM) ārstēšanai kopš 1995. gada, cilvēka rekombinētais BNP (neseritīds) ir apstiprināts kopš 2001. gada ASV Federālajā Zāļu pārvaldē (FDA), ar tādiem pašiem klīniskiem pamatojumiem, un cilvēka rekombinētais ularitīds pašreiz atrodas Eiropas klīnisko izmeklējumu III fāzē (259).

Kā biomarkieri, abi- BNP un NT-pre BNP, tiek izmantoti, lai palīdzētu klīniski noteikt sirds mazspējas diagnozi, novērtēt sirds mazspējas smaguma pakāpi un sadalīt riska pakāpēs pacientus ar koronāro artēriju slimībām.

#### 2.4.2. Endogēnā nātrijurētiskā peptīda funkcionālā loma kardiorenālajā homeostāzē

Ar ģenētiski pārveidotu peļu palīdzību, kurām tika vai nu izmainīta ANP ražošana vai pārtraukta NPR-A receptoru sintēze (kurš saista ANP un BNP), ir noskaidrota endogēnā nātrijurētiskā peptīda loma kardiorenālajā homeostāzē. Pēdējās desmitgades klīniskajos un eksperimentālajos pētījumos ir parādījusies vienota sapratne par nātrijurētisko peptīdu sistēmas nepieciešamību kardiovaskulārā un nieru homeostāzē. Tieši nātrijurētiskā peptīdu sistēmas ģenētiskā modifikācija ir devusi rezultātus, ārstējot tādus smagus klīniskos stāvokļus kā atsevišķu tipu rezistentas hipertensijas, samazinātās nieru reakcijas uz akūtu apjoma palielināšanos, kambaru hipertrofijas un pēkšņu nāvi.

Pastāv ļoti svarīga sakarība starp nātrijurētisko peptīdu un cilvēka hipertensiju, tādēļ tika veikti pētījumi, kuri parādīja, ka cilvēka ANP gēnā otrajā intronā eksistē restrikcijas fragmenta garuma polimorfisms; kandidātgēns ar līdzīgu uzņēmību pret hipertensiju un kurā arī ir restrikcijas fragmenta garuma polimorfisms ANP gēna lokusā, hipertensijas vietā saistās ar primāro aldosteronu. Japāņu zinātnieks Tamura ir pierādījis, ka BNP gēna izgiešanas modeli, pelēm attīstās nozīmīga kambaru fibroze, par spīti normālajai hemodinamikai. Tālākie eksperimentālie farmakoloģiskie pētījumi ar NPR-A/B receptora antagonizēšanu, demonstrē, ka endogēnajam nātrijurētiskajam peptīdam ir vazodilatējošas, nātrijurētiskas, diurētiskas, lusitropās un renīnu inhibējošas spējas, tas viss ir nepieciešams, lai saglabātu homeostāzi pie hroniskas sirds mazspējas.

Eksperimentāli tika noskaidrots, ka pāreju no vidēji smagas sirds mazspējas uz smagu sirds mazspēju var paātrināt, izmantojot nātrijurētisko peptīdu receptoru antagonistus, kā rezultātā notika priekšlaicīga nātrija aizture un tika sabojāta nieru nātrijurētiskā atbilde uz tilpuma palielināšanos, parādījās traucējumi renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmā ar sekojošu sirds pildījuma spiediena palielināšanos.

#### **2.4.3. Nātrijurētiskā peptīda biomarķiera loma pie hroniskas sirds mazspējas**

Hroniskas sirds mazspējas pamatā ir cirkulējošo ANP un BNP paaugstināšanās, tādēļ tas ir nozīmīgs diagnostisks un prognostisks seruma marķieris. Sākotnējie izmeklējumi parāda, ka paaugstināts plazmas ANP korelē ar simptomātiskas sirds mazspējas funkcionālo kategoriju. Sekojošie pētījumi koncentrējas uz pre-ANP N-terminālu, kas ir ne-bioloģiski aktīvs prehormona un līdzatbrīvotāja fragments, kas satur bioloģiski aktīvas 28 aminoskābes C-terminālā ANP (C-ANP). N-ANP attīrās no asinīm daudz lēnāk, tādēļ cirkulē augstākā koncentrācijā nekā bioloģiski aktīvais C-ANP. Turklāt *in vitro* tas ir daudz stabilāks par C-ANP. Letmans (*Letman*) pārbaudīja tā specifiku un jutīgumu kā diagnostiskam testam, identificējot subjektus ar asimptomātisku kreisā kambara disfunkciju, kam sagatavota radionuklīdā angiogrāfija un klīniskais raksturojums. Šie izmeklējumi demonstrē, kā N-ANP neatlaidīgi paaugstinās Ņujorkas Sirds Asociācijas (NYHA) I klases pacientiem ar asimptomātisku kreisā kambara disfunkciju, un ka tas bija daudz jutīgāks un specifiskāks kā C-termināla ANP, tādā veidā tas parādās kā svarīgs neinvazīvs seruma marķieris, ar ko var

identificēt pacientus ar asimptomātisku kreisā kambara disfunkciju. Zinot, ka pie sirds mazspējas plazmas BNP paaugstinās, pētījumi tika koncentrēti uz to diagnostisko izmantojamību pie HSM noteikšanas. *Davis* dati pārliecināja, ka paaugstinoties BNP līmenim, droši var noteikt kardiālu vai nekardiālu aizdusu. *Yamamoto* pētījumos BNP rodas augstāk par N-terminālo vai C-terminālo ANP, tas darbojas kā marķieris kambaru sistoliskās vai diastoliskās disfunkcijas un kambaru hipertrofijas pacientiem, norādot uz kardiovaskulāro saslimšanu risku. BNP demonstrē daudz lielāku jutību un specifiskumu par N-terminālo vai C-terminālo ANP pie izsviedes samazināšanās vai pie kreisā kambara masas samazināšanās. *Richards*, sekojot līdzīgiem loģiskiem pamatojumiem par N-ANP, 2001. gadā ziņoja, ka mērot NT-Pre-BNP 2-4 dienas pēc miokarda infarkta, bez citu mērījumu palīdzības, varēja noteikt kreisa kambara funkciju un divu nākošo gadu izdzīvojamības prognozi. Pašlaik ir apstiprināti 3 dažādi testu veidi BNP mērīšanai, lai veicinātu sirds mazspējas diagnostiku. Sabiedrība 2000. gadā tika iepazīstināta ar ātru testu (*point-of-care*), kas nosaka BNP koncentrāciju plazmā (*Triage BNP*; Biosite Diagnostics, San Diego, CA, USA). *Shionogi* BNP tests ir *one-step* imunoradiometrisks kvalitātes noteikšanas tests, kurā izmanto 2 dažādas mononukleāras antivielas, kas atpazīst C-termināla struktūru un disulfīda saiti aminoskābju gredzenā. Testa veikšanas ātrums ir 20 stundas. 2002. gadā FDA arī apstiprināja pilnīgi automatizētu N-terminal pre-BNP (NT-Pro-BNP) kvantitatīvo asins testu (*Roche Diagnostics*). Kopš 2000. gada parādījušies ļoti daudz pētījumu un publikāciju par BNP un NT-pre-BNP mērīšanu un to saistību ar dažādām kardiālām saslimšanām (258, 260).

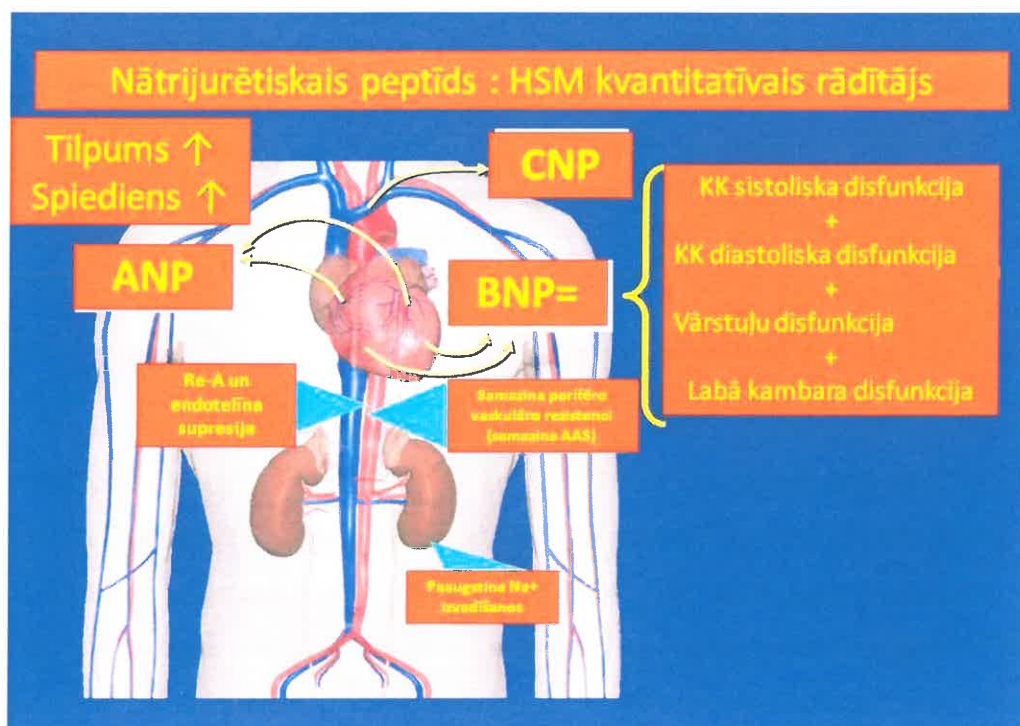
#### 2.4.4. Hroniskas sirds mazspējas diagnostikas palīgīdzekļi

Lai gan sirds mazspējas diagnoze balstās uz klīniskajiem simptomiem un pazīmēm, bieži ir grūti noteikt precīzu diagnozi pacientam ar aizdusu neatliekamās palīdzības etapā vai ambulatora praksē. Labs apraksts, kā atšķirt sirds mazspējas elpas trūkumu no plaušu izraisītas aizdusas, ir „Breathing Not Properly” pētījumā. 1586 pacientiem, kuri ar neatliekamo palīdzību tika nogādāti slimnīcā, ar izteiktām sūdzībām par akūtu aizdusu, tika noteikts BNP. Pacientiem, kuriem noteica diagnozi „sirds mazspēja”, bija daudz augstāks BNP nekā tiem, kuriem noteica citas slimības izraisītu aizdusu. Ja plazmā BNP >100pg/mL, tad diagnoze „sirds mazspēja” ir jutīga, specifiska



un precīza 90, 76 un 83% gadījumu. Paredzamā sirds mazspējas diagnozes precizitāte pēc BNP ir līdzīga vai pat labāka nekā citām pamatmetodēm, tādām kā kardiomegālijas noteikšana krūškurvja rentgenā, sirds mazspējas anamnēze, fizioloģisko metožu pielietošana, izmeklējot trokšņus plaušās. BNP mērīšana ir pieradījusi sevi kā daudz labāka metode par plaši lietotajiem NHANES un Framingham kritērijiem, lai diagnosticētu sirds mazspēju (83% pret 67% un 73%). Šveices BASEL pētījumā tika noteikta efektivitātes vērtība, lietojot BNP kvalitātes noteikšanu kā sirds mazspējas diagnostikas metodi. Pacienti ar akūtu aizdusu (n=452) tika diagnostiski sadalīti ar divu metožu palīdzību – vai nu pēc BNP mērījuma (*Biosite Triage* BNP tests) vai pēc standarta metodēm, neizmantojot BNP. Izrakstot no slimnīcas, tikai 48% pacientu bija diagnoze „sirds mazspēja”. Daudz mazāk pacientu no BNP grupas, salīdzinot ar kontroles grupu, tika hospitalizēti (75% pret 85%) vai ievietoti intensīvās terapijas nodaļā (15% pret 24%). Arī pacienta uzturēšanās ilgums slimnīcā bija daudz īsāks (8 pret 11 dienām) un lētāks (\$5410 pret \$7264) BNP grupā, salīdzinot ar kontroles grupu. *Cowie* novērtēja pacientus primārās aprūpes poliklīnikā ar aizdomām par sirds mazspēju pēc nātrijurētiskā peptīda daudzuma. 1022 pacientiem ar aizdomām par sirds mazspēju tika veikti dažādu, neatkarīgu kardiologu novērtējumi, taču tos aizēnoja BNP dati. BNP, ANP un N-ANP tika izteikti skaitļos. Lai gan visi peptīdi korelēja ar diagnozi, BNP bija vislielākā jutība – 97% un specifiskums 84%, diagnosticējot sirds mazspēju (258).

Sekojošie mainīgie lielumi liek apsvērt, kad lietot BNP vai NT-Pre-BNP kā palīglīdzekli sirds mazspējas diagnozes noteikšanai. Daudzie pētījumi ir noskaidrojuši faktorus, kas spēj ietekmēt to vērtības – vecums, dzimums, korpulence, lietotie medikamenti un nieru funkcijas. Pastāv niansētas atšķirības starp vērtējumu sistēmām, abas BNP un NT-Pre-BNP ir daudz labākas par „izslēgšanas” vai „ieslēgšanas” metodēm sirds mazspējas diagnostikā. Visbeidzot, tāpat kā visi asins testi, arī BNP un NT-Pre-BNP nebūtu jālieto vieni, bet gan kā komplekss kopā ar klīniskiem simptomiem un citiem izmeklējumiem (258, 259, 260, 261).



2.2.att. Adaptēts pēc Maisel, A. et al. Eur J Heart Fail 2008 10:824-839

BNP un NT-proBNP klīnisko ainu reāli neatspoguļojošie jeb „viltus pozitīvie” dati:

- Plaušu embolijas;
- Hroniska SM un elpas trūkums, kura iemesls NAV HSM;
- HOPS ar “*cor pulmonale*”;
- Sepses;
- Ne-kardiāls elpas trūkums un pieaugošs vecums;
- Nieru darbības traucējumi (HNS);
- Aptaukošanās;
- Perikarda saaugumi;
- Sirds tamponāde;
- HSM ar zemu BNP (retums).

**BNP un NT-proBNP salīdzinošā informativitāte**

BNP kvantitatīvie rādītāji pg/ml	NT – proBNP	
	pacientu vecums (gados)	kvantitatīvie rādītāji pg/ml
100 – 400	< 50	300 – 450
	50 – 75	300 – 900
	>75	300 – 1800

Visās četrās sirds mazspējas stadijās, no A līdz D, plazmas BNP vai NT-Pre-BNP nodrošina prognostisku informāciju. Val-HeFT izmēģinājuma apakšpētījumā noteikts, ka pacientiem, kuru plazmas BNP koncentrācija ir augšējā ceturksnī ( $\geq 238$  pg/ml) ir daudz augstāks letalitātes risks tuvējo 2 gadu laikā nekā pacientiem, kuru plazmas BNP koncentrācija ir zemākajā ceturksnī ( $\leq 41$  pg/ml) (32,4% pret 9,7%). Ja pacientu hospitalizē ar sirds mazspējas diagnozi un pirms izrakstīšanās nosaka plazmas BNP, tad var paredzēt letalitātes vai atkārtotas hospitalizācijas risku. Meta-analīzēs no 19 pētījumiem, kuros plazmas BNP tika lietots, lai novērtētu letalitātes risku vai kardiovaskulārās sistēmas klīnisku pasliktināšanos pacientiem ar sirds mazspēju, noskaidrojās, ka BNP palielināšanās par katriem 100 pg/mL ir saistīta ar 35% augstāku nāves relatīvo risku. Turklāt plazmas BNP ir labāks notikumu noteicējs, nekā tradicionālie riska faktori, tādi kā sirds mazspējas funkcionālās klases pēc NYHA un kreisā kambara izviedes frakcija (261).

**2.4.5. Nātrijurētiskie peptīdi – apkopojums**

1. ANP – šis NP ir pirmais, kurš tika atklāts. Tas tiek sintezēts sirds priekškambaros. Sirds kambaros ANP tiek sintezēts ļoti mazos daudzumos, bet tas lielos daudzumos ir atrodams sirds kambaros auglim. ANP tiek arī ekspresēts hipotalāmā. Uzskata, ka tas regulē asinsspiedienu, vazopresīna sekrēciju, simpātisko stimulāciju, kardiovaskulāro homeostāzi un slāpju sajūtu. Paaugstinātu ANP parasti atrod pie hroniskas sirds mazspējas, hroniskas mirdzaritmijas (258, 261).

2. BNP – pirmo reizi tika atklāts cūku smadzenēs. Tas tiek sintezēts sirds kambaros. BNP piedāvā vienkāršu, precīzu un reproducējamu mērījumu agrīnai kreisā kambara disfunkcijas noteikšanai. BNP izmanto arī elpas trūkuma diferenciāl-

diagnostikā. To var izmantot kā kardiovaskulārā riska marķieri. Ir pētījumi, kas nosaka BNP kā risku uz insultu, mirdzaritmiju, sirds mazspēju. Tiek uzskatīts, ka normāls BNP līmenis cilvēkam ir puse no viņa hronoloģiskā vecuma. Taču tas var būt izmainīts arī daudzās citas situācijās. Piemēram, samazināts tas ir cilvēkiem ar aptaukošanos (par 40%), vīriešiem tas ir zemāks kā sievietēm. Palielināts tas var būt ne tikai pie sirds mazspējas, bet arī vecumā, pie aknu cirozes, nieru mazspējas, primāras pulmonālas hipertensijas, plaušu artērijās trombembolijas, primārā hiperaldosteronisma, Kušinga sindroma, u.c. Arī pie citām sirds saslimšanām ir paaugstināts BNP, piemēram, miokardīts, sirds transplantāta atgrūšana, Kawasaki slimība un kreisā kambara hipertrofija.

3. CNP – oriģināli izolēts no cūku smadzeņu ekstrakta. To sintezē galvenokārt endotēlija šūnās, bet CNP sintezējas arī CNS, kaulos un reproduktīvajā sistēmā. CNP galvenā funkcija ir samazināt fibrozi audos pēc to bojājuma, kā arī samazināt iekaisuma reakciju.

4. NT-proBNP – veidojas no proBNP proteolīzes kā viens no fragmentiem. Pēdējā laikā tam ir pievērsta uzmanība, jo tam ir loma HSM novērtēšanā līdzīgi kā BNP. Nestabilas stenokardijas gadījumā NT-proBNP var būt kā bojājuma marķieris, kas rodas miokarda išēmijas dēļ. Arī KSS smagums var korelēt ar šo NP. Visbeidzot AKS gadījumā NT-proBNP ir prognostiska nozīme sirds mazspējas attīstībai.

5. DNP – atklāts 1992. gadā. Tam ir nātrijurētiska un diurētiska funkcija. Tas arī uzlabo kreisā kambara izviedi, bet uz nelielas hipotensijas fona. Stimuls, kura ietekmē veidojas DNP, nav pilnīgi skaidrs.

6. Guanilīns un uroguanilīns – šie NP veidojas kuņģa-zarnu trakta gļotādā un veic ūdens un sāļu regulāciju, tāpat kā citi NP.

7. Adrenomedulīns – veidojas virsnieru serdē, sirds kambaros, plaušās un nierēs. Samazina plazmas tilpumu, asinsspiedienu un veic vazodilatāciju (258, 261).

#### **2.4.6. Nātrijurētisko peptīdu receptoru uzbūve un darbības mehānisms**

Ir trīs veida nātrijurētisko peptīdu receptoru tipi, kuri iet cauri šūnas membrānai kā viens vesels. Tiem ir līdzīga struktūra, taču tie veic dažādas funkcijas:

1. A tipa NP receptoram (NPR-A) ir izteikta afinitāte pret ANP un BNP. NPR-A ir glikozilēta, ekstracelulāra, ligandu saistoša daļa, kas saistīta ar hidrofobisku

caur membrānu ejošu segmentu, nekatalītisku ATP-saistošu, kināzei homologo daļu proksimālajā molekulas intracelulārajā daļā, kuru uzskata par receptoru aktivitātes regulatoru un mazu eņģes reģionu, kas saista šīs molekulas ar guanilciklāzi, kura ir receptora katalītiskais efektors. Saistoties ANP vai BNP pie NPR-A tipa receptora, notiek impulsa pārvade, kas izraisa guanilciklāzes aktivāciju fosforilējoties. Guanilciklāze no guanozīntrifosfāta (GTP) veido tā ciklisko guanozīnmonofosfāta formu (cGMP), kas tad arī veicina šūnā bioķīmisku reakciju kaskādes veidošanos un NP bioloģisko efektu izpildi. NPR-A ekspresējas nierēs, virsnierēs, endokardā, smadzenēs, aortā un plaušās (258, 260).

2. B tipa receptoram (NPR-B) ir līdzīga uzbūve kā NPR-A, taču šim receptoram ir afinitāte pret CNP. NPR-B receptors ekspresējas nierēs, smadzenītēs, virsnierēs, hipofīzē un plaušās (258, 261).
3. C tipa receptoram (NPR-C), tā sauktajam „attīrošajam” receptoram, ir ekstracelulāra daļa, kas ir līdzīga abiem iepriekšējiem. Šī daļa ir saistīta caur šūnas membrānu ar intracelulāru daļu, kura sastāv tikai no 37 aminoskābēm, un tai nav ne kināzes, ne guanilātciklāzes īpašību. NPR-C saistās ar lielu afinitāti ar visiem NP, kā arī ar citiem peptīdiem ar daudz attālāku strukturālu līdzību. Galvenā NPR-C funkcija ir attīrīšanas funkcija, satverot NP no asinīm un ievēlot tos šūnā, veicināt to sašķelšanu. Šā tipa receptori ir plaši izplatīti pa visu organismu. Šis process primāri notiek nierēs. Aptuveni 30% degradē neitrālā endopeptidāze. BNP un NT-proBNP ir atrasti urīnā. Precīzs mehānisms kā no organisma tiek izvadīts NT-proBNP nav zināms. Tas netiek izvadīts no organisma aktīvā ceļā, bet gan caur orgāniem ar palielinātu asins plūsmu (aknas, nieres) (258, 260).

#### **2.4.7. Nātrijurētisko peptīdu bioloģiskie efekti**

1. Asinsvados: vazodilatācija, caurlaidības palielināšanās un endotēlija disfunkcijas mazināšana;
2. Sirdī: anti-fibrotiskas, anti-remodulējošas un lusiotropiskas (uzlabo miokarda relaksāciju) funkcijas;

3. Nierēs: palielina diurēzi un nātrijurēzi; samazina endotelīna, epinefrīna sintēzi un RAAS sistēmas aktivitāti;
  4. Smadzenēs: samazina kortikotropīna daudzumu, sāls un ūdens uzņemšanu, simpātisko aktivitāti, vazopresīnu un neuroendokrīnu funkciju.
  5. Iespējamās: neurotransmiteru, neiromodulātoru un imūnmodulātoru funkcijas.
- Robežlielumi BNP uzņemšanas nodaļā, lai atdiferencētu elpas trūkumu, kas radies HSM dēļ, no cita iemesla izraisīta elpas trūkuma ir:

1. BNP<100 pg/ml, NT-proBNP<300 pg/ml – HSM izraisīts elpas trūkums maz ticams (2%);
2. BNP 100-400 pg/ml, NT-proBNP 300-1800 pg/ml – rezultāti nenoteikti un ir jāveic padziļināta izmeklēšana un Eho-kg;
3. BNP>400 pg/ml, NT-proBNP>1800 pg/ml – HSM izraisīts elpas trūkums ļoti ticams (95%).

Savukārt 2010. gada augustā NICE (Lielbritānijā) pieņēma vadlīnijas, kurās tika noteikti BNP robežlielumi ambulatorā praksē:

1. BNP>400pg/ml vai NT-proBNP> 2000 pg/ml – nepieciešama Eho-kg un kardiologa konsultācija ne vēlāk kā 2 nedēļu laikā;
2. BNP 100-400 pg/ml vai NT-proBNP 400-2000 pg/ml – nepieciešama Eho-kg un kardiologa konsultācija ne vēlāk kā 6 nedēļu laikā;
3. BNP<100 pg/ml vai NT-proBNP<400 pg/ml, nesaņemot HSM terapiju, ir maz ticama simptomu HSM diagnoze.

Taču, kā jau minēts iepriekš, šie robežlielumi ir jāņem vērā izvērtējot pacienta vispārējo stāvokli, vecumu, dzimumu un blakusslimību esamību.

## **2.5. RF katetrablācija**

### **2.5.1. RF katetrablācijas vēsturiskie aspekti**

1891. gadā d'Arsonvals pirmoreiz ierosināja pielietot maiņstrāvu ķirurģijā ar nolūku izvairīties no nevajadzīgas nervu un muskuļu elektrostimulācijas (172). Ierīces, kuras spēja ģenerēt radiofrekventu (RF) enerģiju, radās tikai 1928. gadā, kad neiroķirurgs *Harvey Gushing* kopā ar inženieri W. T. Bovie ieteica elektroķirurģisku instrumentu pielietošanai operāciju zālēs, ko pazīst ar nosaukumu „elektronazis”. 70-tajos gados šīs ierīces tika pilnveidotas un samazinājās arī to gabarīti, kā arī būtiski

izmainījās fizikālie parametri, mainījās viļņu formas modulācijas metodoloģija un izejas temperatūras un impedances kontrole, pielietojot temperatūras sensorus elektroda galā (173). Tas ļāva plaši pielietot RF enerģiju medicīnā plašāk, galvenokārt neiroķirurģijā un dermatoonkoloģijā. RF ģenerators klīniskajā praksē parādījās 1950. gadā Masačūsetas hospitālī.

1985. gadā Huang ar līdzautoriem pirmo reizi veiksmīgi pielietoja RF enerģiju AVS ablācijā ar parasta elektroda – katetra palīdzību eksperimentā ar suņiem (183, 184). Sekoja plaši pētījumi *in vivo* ar dzīvniekiem dažādos miokarda un sirds vadīšanas sistēmas punktos (185). 1986. gadā RF enerģija pirmo reizi tika pielietota klīnikā supraventrikulāras tahikardijas ārstēšanā cilvēkam (186).

Metodes fizikālais pamatojums balstās uz radiofrekventās strāvas – maināmas polaritātes strāvas ar frekvenci 30 kHz – 300 MHz iedarbību uz bioloģiskajiem audiem. Visi ablācijas ģeneratori darbojas 300 kHz – 1 MHz diapazonā. Elektrodi ir speciāli daudzpolu 6F-7F kalibra elektrodi ar distālā pola diametru 2-4-8 mm. Temperatūras precīza noteikšana elektroda galā ļauj kontrolēt ablācijas gaitu, enerģijas plūsmas laikā nepieļaujot nekrozes izveidi (187, 188).

Strāvai iedarbojoties uz audiem notiek elektriskās enerģijas pārvēršanās siltuma enerģijā. Pie augsta strāvas blīvuma un zemas elektrovadītspējas jonu aktivācijas rezultātā izveidojas tā sauktais „frikcijas” siltums. Siltuma avots ir elektrodam pieguļošie audi, nevis pats elektrods. Huang un līdzautoriem 1993. gada pētījumos novēroja audu olbaltuma denaturācijas temperatūras (+50<sup>0</sup> C) un intra/ekstracelullārā šķidrums iztvaikošanas temperatūras pie 100<sup>0</sup> C sakarību. 100<sup>0</sup> C temperatūrā sabrūk šūnu elementi, pie temperatūras virs 140<sup>0</sup> C notiek audu karbonizācija, tāpēc, lai saglabātu elastīgu koagulāciju, nepieciešamā t<sup>0</sup> variē starp 60 – 80<sup>0</sup> C. Mērījumus veic ar speciāla termistora palīdzību elektroda galā (186, 189, 190, 191).

Mūsdienu tehnoloģiju attīstība piedāvā dažādu veidu RFKA elektrodus, dažādus izliekumus, speciālus elektrodus procedūrām atsevišķās sirds kamerās, kā arī operācijām ar un bez MAR pielietojuma (148, 192-196). Pēdējās desmitgades laikā RFKA tehnika ir attīstījusies ļoti strauji un nostabilizējusies kā izvēles metode vairāku aritmiju nefarmakoloģiskajā ārstēšanā. Vieni no jaunākajiem sasniegumiem ir pētījumu dati par RFKA pielietojumu aritmogēno zonu izolācijā un elektroanatomiskajā plaušu vēnu izolācijā (91, 95, 153, 157).

RFKA priekšrocības:

1. RF strāva (nemodulētā sinusoidālā viļņu forma ar relatīvi augstu frekvenci) nerada traucējumus kardiostimulatoru darbībai un sensorajiem efektiem. RF bojājumi ir labi izpētīti un aprakstīti, tie ir labi definējami;
2. Pielietojot temperatūras kontroli, RF bojājumus var kontrolēt, tādējādi izvairoties no smagākiem endokarda bojājumiem (pergamentveidīgā denaturācija, šūnu „uzvārīšanās”, apdegumi);
3. Modernie RFKA elektrodi ļauj veikt trīsdimensionālu diagnostiku, elektrostimulāciju un sirds darbības potenciālu reģistrāciju ablācijas procedūras laikā.

RF enerģija ir viegli kontrolējama, to var pārvadīt pa elektrodiem, tā var tikt pielietota standarta elektrofizioloģisko izmeklējumu laikā un tai nav nepieciešams sarežģīts un dārgs papildaprīkojums (šķiedru optika lāzertehnikai, antena mikroviļņu tehnikai, pārveidotāji ultraskaņas iekārtai), līdz ar to tā nesadārdzina procedūru izmaksas (186, 197-200).

### 2.5.2. Radiofrekvences ablācijas fizikālie aspekti

Elektromagnētiskā enerģija frekvencē zem 300 GHz ir nejonizējoša un raksturojas ar viļņu garumu gaisa vidē garāku par 1 milimetru. Enerģija ar viļņu garumu vairāk kā 10 metrus (zemāk kā 30 MHz) ir ar izplatību, kas ļoti atšķiras no tādiem viļņiem, kas aptuveni raksturīgi cilvēka ķermeņa fizikālām dimensijām. Turklāt, līdz ko viļņu garums tuvojas spektra milimetra limitam, elektromagnētiskā enerģija darbojas kā infrasarkanais starojums. Tas tiek pielietots telekomunikāciju praksē, lai sadalītu spektrus grupās ar dažādiem specifiskiem galamērķiem. Tā kā šīs mijiedarbības ar bioloģiskiem aģentiem atšķiras sakarā ar to specifiskajām spektru grupām, tās var tapt izmantotas dažādu ietekmju veikšanai bioloģiskajās sistēmās. RF frekvenču josla ir no 300 kHz līdz 30 000 kHz (vai 0,3 – 30 MHz ar viļņu garumu no 1000 metriem līdz 10 metriem), tā tiek izmantota medicīnā RF ablācijām, koagulācijām un audu kauterizācijai. Kaut gan frekvences zem 300 kHz var tikt pielietotas arī ablāciju procedūrām sirds dažādos apvidos, frekvences, kuras zemākas par 10 kHz ir noliegtas, lai izvairītos no muskuļu un sirds audu stimulācijas vai uzbudināšanas (201). Lietojot RF enerģiju, pielietotā voltāža inducē strāvas plūsmu starp smalko elektrodu iekšpusē



vai ārpusē ķermenim un lielo, iezemēto, izkliedējošo (*dispersive*) elektrodu ķermeņa ārpusē. Katetrablācijā RF enerģija tiek pielietota kā sinusoidāla strāva caur smalku endokardiālu elektrodu, lai veiktu efektīvu audu uzkaršēšanu (201).

### 2.5.3. RF enerģijas izplatība audos

RF enerģijas absorbcija audos tiek regulēta ar audu elektriskajām īpašībām, specifiski – dielektrisko permitivitāti (caurlaides spēju). Bioloģiskie audi ir veidoti no makromolekulām, šūnām un citām ar membrānām ierobežotām substancēm. Pie zemas frekvences dielektriskās permitivitātes izturēšanās kļūst dominējoša sakarā ar mobilo jonu sasaisti šūnu membrānu fiksētās uzlādēšanās iespaidā un arī rezultātā mainās membrānu kapacitāte. Praktiski elektriskais lauks uzlādēšanās/pārlādēšanās rezultātā akumulē un ierobežo dažādus atšķirīgus audu reģionus līdzīgi kā intracelulārās un ekstracelulārās telpas.

Katrs RF cikls atļauj pilnībā pārlādēties šūnu membrānām. Šī izturēšanās rada pacēlumu uz pazeminātās dielektriskās permitivitātes rādītāju fona, pastāvot RF. Šūnu membrānas kļūst tendētas uz progresīvi saīsinātu pārvadi frekvencēm zem 1 kHz. Tas sekmē šūnu šķidrums līdzdalību strāvas pārvadīšanā. Ja RF lieto ablācijā, vadītspējīgās enerģijas izkliedēšana ir ievērojami augstāka kā dielektriskās enerģijas izkliedēšana. Atbilstoši tam, saprātīgs pietuvinājums ir iegūstams ar dielektriskās permitivitātes neievērošanu un ņemot vērā tikai audu vadīšanas spējas, kuras parāda Laplasa vienādojums:

$$\nabla \cdot \sigma \nabla V = 0 \quad (1)$$

kur  $\sigma$  ir audu elektriskā vadāmība un

$V$  ir elektriskais potenciāls.

Blīvums, ar kādu strāva nokļūst ( $J$ ) jebkurā audu vietā, tiek dots Oma likumā:

$$J = -\sigma \nabla V \quad (2)$$

Strāvas plūsma tiek traucēta ar audu pretestību (kas ir pretēji saistīta ar vadāmību) un RF enerģija tiek vai nu izspiesta no audiem vai tajos pārvadīta. Pārvadītā vai absorbētā enerģija tiek pārveidota siltumā atbilstoši Džoula (*Joule*) likumam pēc formulas:

$$W = J^2 / \sigma = \sigma (\nabla V)^2 \quad (3)$$

kur  $W$  apzīmē enerģijas absorbcijas ātrumu vai sasilšanas potenciālu, kas ģenerēts ar RF enerģiju, kura pielietota ar katetra – elektroda palīdzību vienā audu vienībā. SI sistēmā  $W$  vienība ir vats (*Watt*) uz kubikmetru. Laplasa vienādojuma atrisinājums prasa, lai  $V$  būtu precizēts pilnīgi visās punktu robežās interešu reģionā.

Piemērots nosacījums šo robežu noteikšanai ir spriegums uz elektroda virsmas. Unipolāras ablācijas gadījumā RF enerģija tiek nogādāta no elektroda katetra galā sirds iekšpusē uz lielu, izkliedējošo elektrodu ar plakanu virsmu, kurš atrodas pie ādas virsmas. Sprieguma izplatība starp aktīvo un pasīvo izkliedējošo elektrodu homogēnos audos tiek noteikta ar formulu :

$$V(r) \sim V_0/r \quad (4)$$

kur  $V_0$  ir spriegums uz virspusējā sfēriskā unipolārā elektroda un  $r$  ir radiālā distance no aktīvā elektroda.

Apgrieztā proporcija no sprieguma izkļiedes pret radiālo distanci norāda zemāko sirds stimulācijas vai muskuļu kontrakciju risku, saistītu ar RF enerģiju ablācijas laikā ar spriegumu 100 voltu vai mazāk, kas ir parasti lietotais spriegums pie RF ablācijas. Strāvas blīvums un laika koeficients siltuma ģenerācijā tiek noteikts, attiecīgi:

$$J \sim -\sigma V_0/r^2 \quad (5)$$

$$W \sim -\sigma V_0^2/r^4 \quad (6)$$

RF enerģijas absorbcija samazinās par ceturtdaļu jaudas saistībā ar distanci līdz aktīvajam elektrodam. Ātra samazināšanās norāda, ka pielietotā RF enerģija novirzās no smalkā elektroda. Aktīva audu sasilšana notiek tikai ļoti īsā saskares punktā starp elektrodu un audiem. Efektīvai RF ablācijai vissvarīgākais ir uzturēt tiešu kontaktu starp RF elektrodu un sirds audiem. Ja audu blīvums ( $\rho$ ) ir zināms,  $W$  arī var tikt noteikts ar specifisku absorbcijas koeficientu (*specific absorption rate – SAR*) vienībās  $W/kg$ , tāpēc

$$SAR = W/\rho \quad (7)$$

Raksturīgi, ka  $SAR$  ir kā RF enerģijas uzkrāšanās mērījums punktos apkārt ablācijas katetram. Šāds  $SAR$  sadalījums kalpo kā pirmsākums bojājuma veidošanai sirds ablācijas procedūras laikā sakarā ar RF absorbētās enerģijas siltuma efektu.  $SAR$  kritums ir 7,5 dB/mm attālinājumā no elektroda. 3 milimetri to samazina jau par 20 dB (186, 202). Bojājuma apjomu nosaka saistība starp  $SAR$ , RF aplikācijas ilgumu un audu siltuma vadītspēju.

RF sasilšana ātri kļūst nenozīmīga jau dažus milimetrus no aktīvā elektroda. Silšana pieaug, ja termālo traucējumu sliekšnis pie dispersīvā elektroda uz ķermeņa virsmas samazināsies, ar noteikumu, ka dispersīvajam elektrodam ir liela platība un visur labs kontakts ar ķermeņa virsmu. RF enerģijas jaudas palielinājuma pielietošana ietekmē aktīvo sildīšanu (SAR) un ir saistīta ar sekojošo bojājuma pasīvu izplatīšanos, bet tas atstāj nelielu ietekmi uz aktīvā siltuma ģenerāciju. Audu izkalšana un koagulācija cieši pie elektroda var novest pie audu elektrovadītspējas samazināšanās un paaugstināt strāvas plūsmas pretestību. Šīs izmaiņas turpina traucēt efektīvu audu sildīšanu un ierobežo RF izraisīto bojājumu apjomu. Bojājumi pēc nekavējošas apkārtējo audu – elektroda mijiedarbības notiek kā pasīva siltuma pārvade no sekliem augstas temperatūras reģioniem. Vairāki pētījumi parāda RF radīto bojājumu apjoma strauju pieaugumu jau sākotnējā enerģijas pielikšanas brīdī. Pēc tam pieauguma temps samazinās sakarā ar pretestības pieaugumu elektroda – audu mijiedarbības vietā un strāvas plūsmas krišanos (202-205). Šis nenovēršamais fenomens termālo bojājumu veidošanā var tikt saistīts ar izmaiņām katetrā – elektroda impedancē. Impedance ir ļoti nozīmīgs mērījums, lai nodrošinātu stabilu elektrodu – audu kontaktu ar paaugstinātu kontakta spiedienu, kas maina RF sasaisti ar audiem (206).

RF uzvedība elektrodā var tikt raksturota, ņemot vērā ekvivalenta kontūras modeli elektrodā – audu mijiedarbībā ar paralēlu pretestības kombināciju  $R$ , un kapacitāti  $C$ . Audu koagulatīvās reakcijas efekts ar impedances piesaisti katetram – elektrodam ablācijas laikā ir aprakstāms ar vienādojumu, kurā saistās pretestība  $R$  virknes slēgumā ar  $R - C$  kombināciju, kur elektroda impedance kļūst:

$$Z = R_0 + R/(1 + j2\pi fRC) \quad (8)$$

Bioloģiskie audi (piem. muskuļi) uzrāda relatīvi lielu kapacitāti (pakāpēs mikrofarads/cm<sup>2</sup>) un pretestība  $R$  ir apmēram 100 omu pie RF. Tieši tāpēc iepriekšējais vienādojums var tikt tuvināts:

$$Z \sim R_0 - j[1/(2\pi fC)] \quad (9)$$

Tādā veidā elektroda impedance ir tieši proporcionāla pretestības rindas pieaugumam kā audu reakcijai uz ablāciju. Izmaiņas elektroda impedancē nodrošina ērtu ablācijas efektivitātes kontroli un ļauj pārliecināties par pareizu strāvas plūsmu ablācijas procedūras laikā (207, 208). Elektrodu impedances pieaugums var kalpot kā indikators, lai savlaicīgi fiksētu koagulu veidošanos no audu komponentiem elektroda

galā – audu mijiedarbības vietā (209). Ablācijas procedūras sākumā parasti elektroda gala temperatūra lēni kāpj, ja tā nepārsniedz 85-90°C, tad turpmāk monitorējot procedūras tehniskos rādītājus, laika posmā gan strāvas plūsma, gan jauda, gan temperatūra stabilizējas. Ja veidojas koaguli vai trombs elektroda galā, strauji aug pretestība, secīgi pieaug impedance un līdz ar to RF enerģijas izplatība samazinās tikpat strauji, nereti vispār neradot nekādu mijiedarbības efektu. Šādi vienlaicīgi mērījumi ablācijas procedūras laikā ļauj kontrolēt procesa gaitu un nepieļaut riska faktoru (trombu veidošanās, audu karbonizācija) attīstību, respektīvi, dara procedūru daudz mazāk riskantu un drošāku pacientam. Protams, šeit ir aplūkoti tikai pamatprincipi. Šobrīd tehnoloģiju iespējas ļauj veidot dažādus specifiskus sakausējumus elektrodu galiem, multipolu elektrodus, elektrodu galus ar diviem termosensoriem un protams, elektrodus ar nepārtraukti dzesējamu elektroda galiem (206).

#### 2.5.4. Temperatūras paaugstināšanās audos

Klīniskajā praksē liela informatīva nozīme ir temperatūras pieaugumam un izplatībai audos. Dinamiskas temperatūras pārmaiņas audos ir viena no audu sastāva funkcijām. Asiņu perfūzija, audu siltuma vadīšana, siltuma ģenerēšana metabolo procesu rezultātā, papildina RF enerģijas absorbciju (210). Pennesa (*Pennes*) tuvinājums par bioloģisko siltuma pārvietošanu ar difūzas pārvades un asinsrites cirkulācijas palīdzību audos, dara iespējamu ieskatīšanos RF ablācijas procesā saskaņā ar vienmērīgas asins plūsmas nosacījumiem. Pennesa bioloģiskā siltuma pārnesanas vienādojums konstatē sekojošo:

$$\frac{d(\rho c T)}{dt} = W + \eta \nabla^2 T + V_s (T - T_0), \quad (10)$$

kur  $T$  ir temperatūra audos (°C),

$T_0$  – temperatūra asinīs un audos (°C),

$\rho$  – audu blīvums ( $\text{kg/m}^3$ ),

$c$  – audu īpatnējais siltums ( $\text{J}/(\text{kg}\cdot\text{K})$ ),

$W$  – siltumspējas potenciāls, kas ģenerēts ar RF enerģijas depoziņu ( $\text{W}/\text{m}^3$ ),

$\eta$  – siltuma vadīšanas koeficients audos ( $\text{W}/(\text{K}^0 \text{Cm}^3)$ ),

$\nabla$  – Hamiltona operators ( $\nabla = \frac{\partial}{\partial x} i + \frac{\partial}{\partial y} j + \frac{\partial}{\partial z} k$ ),

$V_s$  – plūsmas koeficienta un asiņu siltumietilpības reizinājums ( $W/(K^0 Cm^3)$ ).

Skaitliskie lielumi parametriem muskuļu audos ir:

1.  $\rho = 1000 \text{ kg/m}^3$ ,
2.  $c = 3500 \text{ J/(kg} \cdot \text{K)}$  un
3.  $\eta = 0.508 \text{ W}/(^{\circ}\text{C} \cdot \text{m}^3)$ .

Tomēr, siltuma pārvade ar asinsrites palīdzību ir ievērojami ātrāka labi caurasītos audos, kuriem, kā redzams, ir augsts  $V_s=7.780 \times 10^6 \text{ (W}/(^{\circ}\text{C m}^3)$ . Jāatzīmē, ka šis vienādojums atstāj bez ievērības metabolā siltuma produkciju. RF aplikācijas laiks 30 – 60 sekundes ir nepietiekams periods pārlicinoša metabolā siltuma līdzdalībai audu ablācijā.

RF ablācijas elektroda radītā temperatūras izplatība var tikt aprēķināta, ierobežojot starpību formulējumu bioloģiskā siltuma vienādojumā. RF siltuma potenciāla izkliede  $W$ , kalkulēta no Laplasa vienādojuma, kalpo kā vadošais atbildīgais avots audu temperatūras paaugstināšanās izskaidrošanai. Papildinot sacīto, temperatūras izplatību var mērīt, lietojot *in vitro* līdzekļus un sirds audu fantoma modeļus, tomēr, elektrodu galos notiekošos temperatūras mērījumus ablācijas procedūras laikā var veikt tikai praksē, pielietojot pašlaik aprītē esošās zondes ar temperatūras kontroli (211). Ar temperatūras kontroles iespējām nodrošinātie RF ablācijas elektrodi ar lielu distālo galu tiek lietoti, lai palielinātu bojājuma apjomu (197). Ir svarīgi apzināties atšķirības starp elektroda temperatūru, audu-elektroda mijiedarbības vietas temperatūru un audu temperatūru. Atšķirības var būt būtiskas, ja temperatūras zonde ir tālu no audu-elektroda kontakta vietas (213). Tomēr temperatūras monitorēšanas un kontroles iespējas ir vērtīgs papildinājums RF ablācijas procedūras laikā, jo tās nodrošina svarīgu informāciju attiecībā uz audu sildīšanas pietiekamību un atbilstību. Metodika ļauj arī minimizēt koagulu attīstību un palielināt bojājuma apjomu (204).

RF katetrablācijā pielietojamās audu temperatūras diapazons svārstās starp  $50^{\circ}\text{C}$  un  $90^{\circ}\text{C}$  ar mērķa vai optimālo temperatūru  $60^{\circ}\text{C} - 70^{\circ}\text{C}$  lielākai daļai moderno katetru (197, 212-215). Šajās robežās audos tiek prognozēta vienmērīga, līdzsvarota izzūšana. Ja temperatūra ir zemāka par  $50^{\circ}\text{C}$ , tad vērojamais bojājums ir tikai minimāls vai tā vispār nav. Gan modeļos, gan arī klīniskajā praksē, sākotnējā temperatūra ir  $\sim 37^{\circ}\text{C}$  (bioloģiskā vide, audu temperatūra), sākot procedūru, elektroda gals samērā ātri ( $\sim 5$  sekunžu laikā) sasniedz  $52^{\circ}\text{C} - 55^{\circ}\text{C}$ , tālākā temperatūras stabilitāte atkarīga no RF enerģijas jaudas, audu kontakta stabilitātes, plūsmas ātruma un plūsmas dabas (arteriālā,

venozā, sirds kameras, sirds asinsvadi, piem., koronārais sinuss, plaušu vēnas) un arī aplikācijas ilguma, protams, būtiski ir arī materiāli, no kuriem izgatavots ablācijas elektroda aktīvais gals. Siltuma pārvades summa vienādojumā (9)  $\eta \nabla^2 T$  ir pasīvs fenomens, kas lēnām iegūst vietu muskuļu audos, tādējādi, ar ierobežotas RF jaudas atcelšanu vai siltuma ģenerāciju lielākos dziļumos, temperatūras pieauguma ātrums sirds muskulī ir ļoti niecīgs attiecībā uz siltuma pārvadi. RF aplikācijas pagarinājums ilgāks par 60 sekundēm nedos būtisku pieaugumu bojājuma apjomā, jo puse laika no termālā bojājuma pieauguma ir 10 sekundes (203, 204). Arī izejas jaudas pieaugums, lai karsētu dziļāk esošos audus, nereti kā rezultāts, pārmērīgai temperatūrai elektroda-audu mijiedarbības vietā, bieži nesasniedz cerēto bojājuma apjoma palielinājumu. Palielinot pielikto jaudu, bojājuma apjoms var palielināties tikai nedaudz, galvenokārt sakarā ar kontakta vietas izplešanos starp elektroda galu un audiem. Klīniskajā praksē sevi apliecinājušas pieejas ar dažāda izmēra elektrodu galu pielietojumu: 4 mm, 6 mm, 8 mm un arī lielāka izmēra (197, 214), vai arī vairāku elektrodu savienojums vienā līnijā (lineārās ablācijas elektrodi – Revelation, AMAZR, Thermoline-Cobra u.c.), lai unipolāri varētu lietot RF enerģiju simultāni visā elektrodu polu garumā (61, 63, 216). Kopš temperatūras celšanos un bojājuma veidošanos saista ar audu pretestību un strāvas blīvumu, iespējas palielināt elektrodu lielumu tiek ierobežotas ar efektīvu strāvas blīvumu pie ablācijas, turklāt, ja endokardiālā elektroda izmēri pieaugs, relatīvi būtu nepieciešams palielināt elektroda – ādas laukumu dispersajam elektrodam. Ārējās virsmas dispersā elektroda palielināšana var nedaudz reducēt šo fenomenu.

Nevar nepieminēt, ka bojājuma formēšanās tiek ierobežota arī ar asins plūsmas dzesēšanu. Konvektīvā siltuma izmaiņas  $V_s (T - T_0)$  vienādojumā kalpo mērenam temperatūras pieaugumam miokarda audos, jo siltums var tikt aktīvi transportēts prom no tā ģenerēšanas vietas. Tādējādi, ablācijas procedūras vietās ar ātrāku asins cirkulāciju, piemēram, tuvu mitrālajai vārstulei, prasa lielāku RF jaudas pielietojumu, nekā tur, kur asins cirkulācija ir lēnāka.

### 2.5.5. RF ablācijas patofizioloģija

Vispārējie siltuma efekti – termiskais bojājums.

Audu sasilšana ar RF ir pretestības izraisītā elektriskā sasilšana, kas nozīmē, ka tikai tuvākā kontakta vieta ar RF ablācijas elektrodu tiek tieši sakarsēta (217). Atlikušo

audu sasilšana notiek kā siltuma pārvades rezultāts no šīs kontakta vietas un apkārtējiem audiem (218-221). Temperatūras pieaugums šajā elektroda-audu mijiedarbības vietā ir straujš ( $t_{1/2}$  7 līdz 10 sekundes), statistiskās slodzes temperatūra parasti saglabājas starp  $80^{\circ} - 90^{\circ} \text{C}$ . Sakarā ar nepieciešamo laiku siltuma pārvadei uz dziļākiem audiem, temps, kādā audu temperatūra pieaug tālāk aiz elektroda apkaimē esošajiem audiem, ir daudz lēnāks, rezultātā novērojams straujš audu temperatūras gradients (219), bet tālāk  $t^{\circ}$  izmaiņas turpinās kā pacēlums par dažām sekundēm pēc enerģijas piegādes apturēšanas (šeit būtu vietā atzīmēt atšķirību jēdzienos – „enerģijas piegāde” – laiks, kurā RF ģenerators producē RF strāvu, tā pienāk audiem pa elektrodu, un „enerģijas iedarbība” – tā turpinās, kaut arī ģenerators jau izslēgts) (222). RF enerģijas bojājums ir proporcionāls elektroda-audu mijiedarbības temperatūrai, augstākai temperatūrai radot lielākus bojājumus (222). Tajā pašā laikā, temperatūra virs  $100^{\circ} \text{C}$  saistās ar koagulu formēšanos uz RF ablācijas elektroda un elektriskās impedances pieaugumu, kas potenciāli ierobežo bojājuma apjomu (223).

Salīdzinot datus pētījumos *in vivo*, augstāka temperatūra noved pie ātrākas šūnu bojāejas lielākā apjomā (223). RFKA rezultāti parasti tiek sasniegti pie augstas temperatūras ( $70^{\circ} \text{C}$  līdz  $90^{\circ} \text{C}$ ) ar īsu aplikācijas laiku (līdz 60 sekundēm) elektroda-audu kontakta vietā, bet ievērojami zemāku temperatūru dziļākos audos. Tas noved pie ātra audu bojājuma tiešā elektroda apkaimē, bet relatīvi attālina miokarda bojājumu, palielinoties distancei no elektroda. Kā demonstrē histoķīmiskās krāsas intensitāte, vēlamās izmaiņas sasniedzamas pie stabilas vidējās temperatūras  $52^{\circ} \text{C}$  līdz  $55^{\circ} \text{C}$ . Atsevišķi literatūras dati liecina par mijiedarbības vietu un temperatūras efektivitāti  $85^{\circ} \text{C}$  līdz  $90^{\circ} \text{C}$  60 sekunžu laikā, taču klīniski vidējā stabilā kontakta vietas temperatūra parasti ir  $62 \pm 15^{\circ} \text{C}$ . Liela daļa autoru apraksta saistību starp temperatūru un fizioloģiskajiem efektiem, lietojot ablācijas jaudas paaugstināšanas protokolu pie AVS ablācijas (223, 224). Vidējā audu-elektroda kontakta virsmas temperatūra  $51 \pm 4^{\circ} \text{C}$  inducē hipertermijas izraisītu AVS automātisma pieaugumu (EKG pierakstā paātrinās frekvence),  $58 \pm 6^{\circ} \text{C}$  parasti izsauc atgriezeniskas izmaiņas, bet  $60 \pm 7^{\circ} \text{C}$  rada stabilu blokādi (227). Tas reizēm ļauj precizēt lokalizāciju, citreiz šāda temperatūras izvēle ļauj panākt vēlamu efektu. Tajā pašā laikā nedrīkst aizmirst par jau iepriekš minētajiem faktoriem, kuri ietekmē temperatūras mērījumu objektivitāti (221, 225-227).

### **3. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES**

#### **3.1. Darba mērķis**

Darba mērķis ir salīdzināt sirds resinhronizācijas terapijas (CRT) efektivitāti ar labā kambara galotnes un kambaru augsti septālas lokalizācijas elektrokardiostimulāciju pacientiem ar pastāvīgu PM, mērenu sirds mazspēju, mērenu kreisā kambara sistolisko disfunkciju pēc AVS katetrablācijas ilgstošā laika periodā.

#### **3.2. Darba uzdevumi**

1. Izvērtēt procedūras ietekmi uz simptomātiku, pielietojot dažādas elektrokardiostimulācijas lokalizācijas ilgstošā laika periodā (24 mēneši).
2. Izvērtēt dažādu pieeju efektivitāti uz kreisā kambara funkcionālo stāvokli ilgstošā laika periodā.
3. Izvērtēt dažādu pieeju ietekmi uz sirds dobumu izmēriem ilgstošā laika periodā.
4. Izvērtēt dažādu pieeju ietekmi uz sirds mazspējas bioķīmiskiem marķieriem (BNP).
5. Izvērtēt dažādu pieeju ietekmi uz sirds elektrisko sinhronitāti.
6. Izstrādāt jaunu metodi PM ārstēšanā ar AVS RFKA pielietojumu, kur tiek minimalizēta vai būtiski reducēta dažādu pacienta dzīvību apdraudošu komplikāciju iespējamība.

#### **3.3. Darba hipotēze**

Sirds resinhronizācijas tehnika un augsti septālas lokalizācijas sirds kambaru elektrostimulācija salīdzinājumā ar labā kambara galotnes stimulāciju ir daudz fizioloģiskākas sirds darbības frekvences stabilizācijas metodes pacientiem ar priekškambaru mirgošanu un sirds mazspēju pēc atrioventrikulārā savienojuma katetrablācijas, turklāt sirds resinhronizācijas metode ne tikai uzlabo kreisā kambara funkciju, bet arī veicina atgriezeniskās remodelācijas procesus miokardā, kam ir būtiska nozīme ilgtermiņa sirds mazspējas ārstēšanā.



## 4. MATERIĀLS UN METODEDES

Pētījumā kopumā tika analizēti 120 pacienti, kuri tika sadalīti 3 grupās, katrā 40 pacientu. No 1997. gada sākuma līdz šim brīdim LKC 11. nodaļā 175 pacientam tikusi veikta atrioventrikulāra savienojuma radiofrekventā katetrablācija (RFKA) ar sekojošu pastāvīga EKS (116 pacienti) un CRT (59 pacienti) implantāciju. No tiem tika izvēlēti 120 pacienti, ar dažādām pastāvīga EKS kambaru elektrodu lokalizācijām, ka arī pacienti ar CRT implantāciju. Pacienti tika iedalīti trīs grupās:

1. **A grupa:** 40 pacienti ar pastāvīgu VVIR tipa EKS ar labā kambara galotnes stimulāciju;
2. **B grupa:** 40 pacienti ar pastāvīgu VVIR tipa EKS ar elektrodu kambaru starpsienas stimulāciju;
3. **C grupa:** 40 pacienti ar CRT implantāciju.

A grupa tika piesaistīta retrospektīvai analīzei, jo kopš 2005. gada P.Stradiņa Klīniskās Universitātes slimnīcas Kardioloģijas Centra kardiostimulācijas un aritmoloģijas nodaļā labā kambara galotnes stimulācija pacientiem ar AVS katetrablāciju vairs netiek pielietota.

Iekļaušanas kritēriji:

- Permanenta, farmakoloģiski nekontrolējama PM ar izteiktu subjektīvo simptomātiku;
- QRS intervāls EKG vidēji  $100 \pm 30$  msek, nepārsniedzot 130 msek;
- kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF)  $43 \pm 8\%$ ;
- EHO-kg dati par palielinātu kreisā kambara (KK) beigu diastolisko tilpumu (EDD)  $>55$  mm;
- sirds mazspējas funkcionālā klase pēc NYHA II-III.

Visi pacienti tika anketēti, izmantojot centrā izstrādāto CRT/EKS invazīvo aritmoloģijas procedūras anketu un dzīves kvalitātes anketu SF – 36 (latviešu vai krievu valodā pēc pacienta izvēles). Visi pacienti tika iepazīstināti ar procedūras metodiku un apjomu, iespējamajiem sarežģījumiem un risku. Piekrišanas gadījumā pacienti parakstīja speciālu piekrišanas formu, kura akceptēta lietošanai P.Stradiņa Klīniskajā Universitātes slimnīcā.

## Pacientu grupu salīdzinošie demogrāfiskie un anamnēzes dati

Mērāmais parametrs	A grupa (retrospektīva analīze)	B grupa (septālā kambaru elektroda lokālizācija)	C grupa (biventrikulārs elektrodu novietojums)	p
Vecums (gados)	63 ± 8	64 ± 10	67 ± 12	ns
Dzimums				
sievietes %	45	48	44	ns
vīrieši %	55	52	56	ns
Anamnēze – kardiovaskulārās sistēmas saslimšanas kopā	40	40	39	ns
Arteriālā hipertensija	32	30	31	ns
Koronāra sirds slimība	16	18	17	ns
Anamnēzē akūts koronārs sindroms	6	5	4	ns
Pārciests miokarda infarkts				
pirms 1 gada	2	0	1	ns
līdz 3 gadiem	3	2	1	ns
ilgāk ka 3 gadiem	3	5	4	ns
Veikta revaskularizācija	5	5	3	ns
Cukura diabēts	6	5	5	ns
Nieru patoloģija	3	3	2	ns
Sirds vārstuļu saslimšanas	5	3	4	ns
Sirds vārstuļu protezēšana	4	3	4	ns
ar plaušu vēnu izolāciju	2	1	1	ns
bez plaušu vēnu izolācijas	2	2	3	ns
Vairogdziedzera saslimšana	4	5	6	ns
t.sk. amiodarona inducēta	1	1	1	ns
Dislipidēmija	12	10	10	ns
korigēta	5	5	4	ns
nekorigēta	7	5	6	ns
Metabolaiss sindroms	2	3	2	ns
HSM pēc NYHA				
I	2	1	1	ns
II	24	24	26	ns
III	14	15	13	ns
IV	0	0	0	ns

ns – nav statistiski ticami ( $p > 0.05$ ).

Visiem pacientiem tika noteikti sekojošie parametri (A grupas pacientiem salīdzināmos parametrus ieguva, pamatojoties uz iepriekš veikto procedūru datu bāzēm).

## Izmeklējumi, pielietotā farmakoterapija un nosakāmie parametri

HSM pēc NYHA – I, II, III, IV	EKG parametri	Farmakoterapija	EHO KG parametri
HSM pēc ABCD skalas	Vidējā frekvence miera EKG	Aspirīns	EDD
6 min. iešanas tests	QRS platums	Varfarīns	ESD
B-tipa N-urētiskais peptīds	Holtera monitorēšana Vidējā diennakts frekvence Vidējā dienas frekvence Vidējā nakts frekvence	Beta adrenoblokatori Mērenas devas Augstas devas	KK IF
PM anamnēze	Maksimālais R – R intervāls	Kalcija kanālu blokatori - nedihidropiridīni	Kr.ātrija tilpums
PM anamnēze kopā		Digoksīns	KK tilpums
Permanenta PM – ilgums		ACEi / ARB	Dissinhronija (msek, %) vai vidējā vērtība
Elektriskās kardioversijas anamnēzē		Diurētiskie līdzekļi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cilpas diurētiski</li> <li>• Tiazīdi</li> </ul>	
		Aldosterona antagonisti	
		Statīni	
		Metabolā terapija	

C un B grupas pacientiem tika noteikti nātrijurētiskā peptīda (BNP) rādītāji, ko diemžēl nebija iespējams noteikt A grupai, jo tajā laikā šo analīzi slimnīca vēl neveica.

## 4.2. Pētījuma datu statistiskā analīze

Pētījumā datu statistiskās analīzes mērķis bija ar adekvātām statistikas metodēm izvērtēt dažādu ārstniecības taktiku efektivitāti un pacientu veselības stāvokļa izmaiņas. Novērojumu un mērījumu datu statistiskai apstrādei pakļāva pacientu pamatgrupas, tās sadalot apakšgrupās: A, B un C grupas (katrā 40 pacienti). Tādējādi pētījumā atsevišķi analizēja trīs izlases, kuras arī veidoja pētāmās grupas (A, B un C). Grupām bija vienojošās pazīmes (piemēram, pastāvīga priekškambaru mirgošana, mērena sistoliskā disfunkcija, sirds dobumu palielinājums, atrioventrikulārā savienojuma katetablācija) un atšķirīgas pazīmes –ārstēšanas metodika (biventrikulārā, septālā vai labā kambara

galotnes elektrostimulācija). A grupa tika analizēta retrospektīvi attiecībā pret B un C grupas datiem.

Grupu raksturošanai lietoja vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes. Atkarībā no varianšu veida, aprēķināja centrālās tendences rādītājus (vidējo aritmētisko, mediānu, modu) un izkļiedes rādītājus (dispersiju, standartnovirzi un standartkļūdu, variācijas koeficientu, normēto novirzi, asimetrijas un ekscesa rādītājus). Lai pētījuma rezultātus varētu vispārināt mērķa populācijai, aprēķināti arī reprezentācijas rādītāji (standartkļūdas un ticamības intervāli).

Stjudenta  $t$  kritērija lietošana saistītu izlašu (atkarīgu grupu) vidējo vērtību salīdzināšanai prasa, lai dati abās grupās būtu vismaz aptuveni normāli sadalīti un to dispersijām ir jābūt vienādām. Tāpēc pirms lietot  $t$  kritēriju nepieciešams pārbaudīt, vai dati pakļaujas normālajam sadalījumam (piemēram, ar Kolmogorova-Smirnova testu), un ar Levena testu pārbaudīt abu grupu dispersiju vienādību.

Ar  $t$  kritēriju pārbauda nulles hipotēzi – abu grupu pētāmās kvantitatīvās pazīmes vidējās vērtības ir vienādas. Ja nulles hipotēzi noraida, tad pieņem alternatīvo hipotēzi – abu grupu pētāmās kvantitatīvās pazīmes vidējās vērtības nav vienādas. Rezultātus var interpretēt šādi:

- ja  $p > 0,05$ , tad nulles hipotēzi – grupu vidējās vērtības neatšķiras, nevar noraidīt;
- ja  $p < 0,05$ , tad nulles hipotēzi – grupu vidējās vērtības neatšķiras, noraida un pieņem alternatīvo hipotēzi.

Parādīt šādu informāciju:

- novērojumu vai objektu skaitu katrā grupā;
- argumentētu apgalvojumu par metodes lietošanas noteikumu izpildi;
- pētāmās pazīmes vidējo vērtību un standartnovirzi katrai grupai;
- statistiskā kritērija nosaukumu;
- precīzu iegūto  $p$  vērtību.

Trīs un vairāk neatkarīgu (nesaistītu) grupu salīdzināšana pēc kādas kvantitatīvas pazīmes.

Varētu likties, ka gadījumos, ja ir trīs vai vairākas pētāmās grupas, vajag vienkārši grupas salīdzināt pa pāriem ar iepriekš aprakstītajiem testiem, piemēram,  $t$  testu. Taču šajā gadījumā rodas daudzkārtīgo salīdzinājumu problēma, kuras rezultātā pētniekam ir nepieciešams mainīt izvēlēto būtiskuma līmeni. Tāpēc trīs un vairāk grupu

salīdzināšanai pēc pētāmās kvantitatīvās pazīmes izmanto dispersiju analīzi (angļu *Analysis of Variance* (ANOVA)).

Ir vairākas dispersiju analīzes metodes, kuras var klasificēt šādi:

1. Pēc analizējamo pazīmju skaita:

- vienfaktora (grupu salīdzināšana pēc vienas pazīmes)
- daudzfaktoru (grupu salīdzināšana pēc divām vai vairākām pazīmēm vienlaicīgi).

2. Pēc analīzes principiem:

- parametriskā (grupās normāli sadalītu pazīmju analīzei),
- neparametriskā (pazīmei grupās var būt jebkurš datu sadalījums).

3. Pēc analizējamiem datiem:

- izlasēs ir savstarpēji neatkarīgi (nesaistīti) dati;
- izlasēs ir savstarpēji atkarīgi (saistīti) dati.

Ja ir nepieciešams salīdzināt trīs vai vairākas grupas pēc kvantitatīvas normāli sadalītas pazīmes, tad ir jāizmanto parametriskā viena faktora dispersijas analīze (ANOVA).

Parametriskajā dispersiju analīzē datu kopējo izkliedi uzlūko kā veidotu no divām izklieidēm – izkliedi starp visas izlases datu vidējo vērtību un katras grupas vidējo vērtību (starpgrupu izkliede) un katra mērījuma, pētījuma objekta pazīmes vērtības izkliedi ap atbilstīgās grupas vidējo vērtību (iekšgrupu izkliede). Ja starpgrupu dispersija ir statistiski ticami lielāka par iekšgrupu izkliedi, tad var secināt, ka eksistē atšķirības starp grupu vidējiem lielumiem. Šajā metodē pārbauda nulles hipotēzi par to, ka grupējošais faktors (grupu izveides pazīme) neietekmē pētāmās pazīmes vērtības. Ja noraida nulles hipotēzi, tad pieņem alternatīvo hipotēzi – grupu vidējie atšķiras statistiski ticami.

**Piezīme.** Ja ar dispersiju analīzi pēta divas grupas, tad iegūst to pašu rezultātu, ko iegūst, izmantojot Stjūdenta  $t$  kritēriju.

Metodes lietošanas noteikumi:

- analizējamā pazīme ir kvantitatīva;
- analizējamā pazīme katrā grupā ir normāli sadalīta;
- dispersijas visās grupās ir vienādas;
- grupas izveidotas (determinētas) pēc kvalitatīvas pazīmes.

Tātad pirms parametriskās dispersiju analīzes ir jāveic datu sadalījuma pārbaude katrā grupā.

Gadījumā, ja visi minētie nosacījumi izpildās, datu statistiskajā apstrādē var lietot dispersiju analīzi. Parasti dispersiju analīzei ir trīs etapi:

1. Hipotēzes pārbaude par dispersiju vienādību visās grupās (Levena tests).
2. Pati dispersiju analīze.
3. Aposteriora grupu salīdzināšana, izmantojot speciālas procedūras.

Rezultātus var interpretēt šādi:

- ja  $p > 0,05$ , tad nulles hipotēzi – grupu vidējās vērtības neatšķiras, nevar noraidīt. Šajā gadījumā nav mērķtiecīgi veikt grupu salīdzināšanu pa pāriem;
- ja  $p < 0,05$ , tad nulles hipotēzi – grupu vidējās vērtības neatšķiras, noraida un pieņem alternatīvo hipotēzi. Šajā gadījumā var veikt aposterioru grupu salīdzināšanu.

Parādīt šādu informāciju:

- novērojumu vai objektu skaitu katrā grupā;
- precīzu iegūto  $p$  vērtību;
- pētāmās pazīmes vidējo vērtību un tās 95% ticamības intervālu katrai grupai;
- dispersiju analīzes rezultātu tabulu (vēlams).

Ja dispersiju analīzē iegūts rezultāts, ka pazīmes vidējās vērtības grupās atšķiras statistiski ticami, tad pētniekam pamatoti rodas vēlme noskaidrot, kuras no pētāmajām grupām pa pāriem statistiski ticami atšķiras. Šajā gadījumā nevar rekomendēt izmantot parasto divu grupu salīdzināšanas metodi, izmantojot Stjudenta  $t$  testu, jo vairākkārtēja grupu salīdzināšana pa pāriem rada vairākkārtēju salīdzinājumu problēmu. Vairāku grupu salīdzināšanai pa pāriem ir izstrādātas vairākas speciālas metodes, kuras apvieno kopīgs testa nosaukums – „Aposteriorie testi”. Izmantojot kādu no atbilstīgajiem testiem, var noskaidrot, kuru grupu vidējās vērtības atšķiras statistiski ticami.

Rezultātus var interpretēt šādi:

- ja  $p > 0,05$ , tad nulles hipotēzi – grupu vidējās vērtības neatšķiras, nevar noraidīt;
- ja  $p < 0,05$ , tad nulles hipotēzi – grupu vidējās vērtības neatšķiras, noraida un pieņem alternatīvo hipotēzi;

Lai gan dispersiju analīzē iegūtās statistiski ticamo grupu vidējās vērtības atšķiras, iespējams variants, ka salīdzinot tās pa grupām nevienā gadījumā neiegūst

statistiski ticamu grupu vidējo vērtību atšķirību. Šāds rezultāts ir saistīts ar mazu dispersijas analīzes jutību nelielām grupām. Tad var rīkoties šādi:

- izmantot Stjūdenta  $t$  testu, bet būtiskuma līmeni samazināt, izdalot to ar grupu skaitu, piemēram, četru grupu gadījumā  $p=0,05$  vietā izmantot  $p=0,05/4=0,0125$ ;
- apvienot vairākas grupas un atkārtot analīzi.

Parādīt šādu informāciju:

- grupu vidējo vērtību starpību ticamības intervālus;
- salīdzināmo grupu aposteriorā testa statistiskā kritērija nosaukumu;
- precīzu iegūto  $p$  vērtību katram salīdzinātajam pārim.

Viens no uzdevumiem, kas rodas, analizējot dinamikas rindas, ir pētāmās parādības līmeņu izmaiņu laikā likumsakarību noteikšana.

Atsevišķos gadījumos izpētes objekta attīstības tendences kopējo likumsakarību skaidri parāda dinamikas rindu līmeņi, kuri liecina par attīstību vienā noteiktā virzienā – palielināšanās vai samazināšanās, progresa vai regresa virzienā. Bieži ir sastopamas dinamikas rindas, kuru līmeņi svārstās – ir gan kāpums, gan kritums. Šajos gadījumos, lai noteiktu parādības pamattendenci, lieto īpašus dinamikas rindas līmeņu apstrādes paņēmienus. Dinamikas rindas līmeņi pakļauti evolūcijas un oscilācijas raksturam, kā arī dažādu citu iedarbības faktoru ietekmei. Evolūcija (latīņu *evolutio*, angļu *evolution* – attīstīšana) – attīstība, pakāpeniska maiņa, pārmaiņu process. Evolūcijas rakstura ietekme – tās ir izmaiņas, kas nosaka kādu kopēju attīstības virzienu, kā daudzgadīgu evolūciju, kura izlauž sev ceļu caur sistemātiskām un gadījuma svārstībām. Tādas dinamikas rindu izmaiņas sauc par attīstības pamattendenci jeb trendu.

Oscilācijas (latīņu *oscillare* – šūpoties) rakstura ietekme – tās ir cikliskās un sezonālās svārstības. Cikliskās jeb periodiskās svārstības ir tad, ja pētāmās pazīmes vērtības noteiktā laika periodā pieaug, sasniedzot noteiktu maksimumu, pēc tam atkal samazinās, sasniedzot noteiktu minimumu, pēc tam atkal pieaug līdz iepriekšējai vērtībai un tamlīdzīgi. Cikliskās svārstības var parādīt grafiski. Sezonālās svārstības – tās ir svārstības, kuras periodiski atkārtojas katra gada noteiktā laikā, katra mēneša noteiktās dienās vai katras dienas noteiktās stundās. Šīs izmaiņas spilgti parāda dinamikas rindas grafiskie attēli.

Parādību neregulārās svārstības var iedalīt divās grupās:

- sporādiski (sporādisks – vienreizējs, atsevišķs, neregulārs) sākušās izmaiņas, piemēram, plūdi, ekoloģiskas katastrofas;
- gadījuma svārstības, kuras ir daudzu, relatīvi vāju, mazsvarīgu faktoru iedarbības rezultāts. Trends (angļu *trend* – tendence, virziens). Tendence, kas izpaužas dinamiskās statistiskās likumsakarības formā. Tā raksturo parādības attīstības pamattendenci, pie tam pārējās sastāvdaļas uzskata tikai kā traucējošas tās noteikšanas kārtībā.

Izzinot parādības attīstības pamattendenci, iespējama pilnīgāka attīstības procesa statistiskā vispārināšana nekā to var panākt, lietojot analizē parastos vidējos lielumus. Vidējā absolūtā pieauguma un vidējā augšanas (pieauguma) tempa lielums un raksturs ir stipri atkarīgs no rindas pirmā un pēdējā līmeņa. Trenda izzināšana nepieciešama ne tikai, lai pilnīgāk noskaidrotu pētāmās parādības attīstības raksturu, kāds tas faktiski bijis pagājušā laika periodā, bet arī un galvenokārt, lai varētu „ieskatīties nākotnē”, iegūtu teorētiski pamatotu bāzi dinamikas rindas turpināšanai. Statistikai, balstoties uz plašas neapstrīdamu faktu bāzes, jāatklāj likumsakarības un jārada metodoloģiskas un praktiskas iespējas lietu un procesu prognozēšanai, to tālākas attīstības zinātniskai paredzēšanai. Attīstības pamattendences (trenda) atklāšanu statistikā sauc arī par laika rindas izlīdzināšanu, bet pamattendences atklāšanas metodi – par izlīdzināšanas metodi.

### **4.3. Atrioventrikulārā savienojuma radiofrekvences katetrablācija ar sekojošu EKS vai CRT implantāciju**

#### **4.3.1. EKS implantācijas procedūras secība**

Metodes būtība ir pastāvīgā EKS (VVIR) implantācija ar ventrikulārā elektroda lokalizāciju sirds labā kambara galotnē vai kambaru starpsienā.

Procedūras secība: EKS implantācijas vieta tika 3 reizes apstrādāta ar aseptisko šķīdumu sol. Cutasept. Operācijas vieta tika apklāta ar vienreizējo sterilo veļu. Lokālā anestēzija ar 0,5%-20,0 ml. sol.bipuvacaini. Grieziens zem kreisā atslēgkaula 3-4 cm garš. Izveidota loža zemādā EKS ierīcei. Hemostāze. Veikta v.subclavia sin.punkcija. Caur 7.fr. (*Tear-Away*) hemostātisku transdjūseri tika ievadīts endokardiālais elektrods (izmantoti pasīvās fiksācijas endokardiālie elektrodi: PX 60 BP BIOTRONIC, 1470T



S.JUDE, 5070 MEDTRONIC, aktīvās fiksācijas endokardiālie elektrodi Y60BP, SELOX 60BP, SETROX S 60BP BIOTRONIC, TENDRIL S.JUDE, 5076, 5092 MEDTRONIC). Rtg kontrolē elektrodi novietoti sirds labā kambara galotnē vai kambaru starpsienā. Elektroda stabila un droša fiksācija kontrolēta implantācijas laikā izmērot elektroda parametrus: elektroda impedance (noteikta robežās 400-1250 Omi), R-zoba jūtība (noteikta robežās 3-25 ms) un kambaru stimulācijas sliekšnis (noteikts robežās 0,5-1,5 volti). Elektrods tika nofiksēts ar 2 ligatūrām pie mm.pectoralis. Elektrods savienots ar VVIR tipa kardiostimulatoru (tika implantēti kardiostimulatori SOLUS II, AFFINITI St. JUDE, ACTROS SR, PHILOS SR BIOTRONIC, SIGMA SR, SENSIA SR MEDTRONIC). EKS sistēma implantēta ložā. Brūce slēgta ar zemādas un ādas adaptācijas šuvēm.

#### 4.3.2. CRT implantācijas secība

Metodes būtība ir pastāvīgas CRT sistēmas implantācija ar 2 ventrikulāriem elektrodiem ar lokalizāciju labā kambara starpsienas vidusdaļā un kreisā kambara sānu sienā, kurš tika ievadīts caur koronāro sinusu.

Procedūras secība: CRT implantācijas vieta tika 3 reizes apstrādāta ar aseptisko šķīdumu sol. Cutasept. Operācijas vieta apklāta ar vienreizējo sterilo veļu. Lokālā anestēzija ar 0,5% -20,0 sol. bipuvacaini. 3-4 cm grieziens zem kreisā atslēgkaula. Punktē v.subclavia sin. Vēnā tika ievadītas divas vadītājstīgas. Caur 6.fr. (*Tear-Away*) hemostātisku transdjūseri ievadīts fiksējošais endokardiālais elektrods (SELOX BP BIOTRONIC, TENDRIL S.JUDE, 5076 MEDTRONIC) un Rtg kontrolē tika lokalizēts labā kambara starpsienā vidējā 1/3 daļā. Izmērīti elektroda parametri: stimulācijas sliekšnis noteikts intervālā 0,5-1,5 volts, elektroda impedance 350-1300 omi, R-zoba jūtība no 3 līdz >20 msek. Caur 9.fr. (*Tear-Away*) transdjūseri vēnā ievadīts koronārā sinusa šīts ATTAIN PREVEAL 6228. Rtg kontrolē tiek kanulēts koronārais sinuss. Caur šītu ievadīts koronārā sinusa transdjūseris ATTAIN PREVEAL (6218 vai 6216). Caur transdjūseri koronārā sinusā ievadīts balonkatetrs ATTAIN 6215. Koronārais sinuss tika nosprostots proksimāli. Caur balonkatetri tika ievadīta kontrastviela (sol.Visipaque) – 20,0 ml. Veikta koronārā sinusa kontrastēšana, angiogrāfija. Tika izvēlēta optimāla koronārā sinusa vēna caur kuru Rtg kontrolē veikta koronārā sinusa elektroda ievadīšana un lokalizācija kreisā kambara sānu sienā. 17 gadījumos elektrods

tika ievadīts caur v.anterolateralis, 9 gadījumos caur v.posterolateralis un 4 gadījumos caur CS v.posterior. Tika pielietoti kreisā kambara elektrodi (QUICKSITE 1056 S.JUDE, 4194, 4193 MEDTRONIC, COROX OTW BIOTRONIC). Pēc elektroda ievadīšanas un lokalizācijas kreisā kambara sānu sienā tika izmērīti stimulācijas parametri – stimulācijas sliekšnis (bija noteikts robežās no 0,4 līdz 3,0 volti), elektroda impedance bija noteikta no 400 līdz 1600 Omiem, R-zoba amplitūda no 3,0 līdz >20 msek. Elektrodi tika fiksēti ar 2 ligatūrām pie m.pectoralis. Elektrodi savienoti ar CRT ierīci un izveidotā sistēma implantēta iepriekš izveidotajā ložā zemādā zem kreisā atslēgkaula. Tika implantētas CRT iekārtas (FRONTIER S.JUDE, INSYNC-III MEDTRONIC, CONTAC RENEWAL GUIDANT, STRATOS LV BIOTRONIC). Brūce slēgta ar adaptācijas zemādas un ādas šuvēm.

Pēc elektrokardiostimulatora implantācijas pacients tiek izrakstīts no stacionāra. Pēc viena mēneša tika pārbaudīta implantētās iekārtas stimulācijas parametri: pārbaudīts stimulācijas sliekšnis, kura parametrs nedrīkstēja pārsniegt 1,0 voltu, ar impulsa garumu 0,5 milisekundes, pārbaudīta ventrikulārā elektroda impedance, kura norāda par drošu elektroda fiksēšanu pie labā kambara endokarda. Impedances parametri fiksēti robežās no 400 līdz 1200 omiem. Otrajā etapā tika veikta atrioventrikulārā savienojuma radiofrekventā katetrablācija.

#### 4.3.3. Katetrablācijas procedūra

Punkcijas vietas sanitārā apstrāde ar aseptisko šķīdumu. Lokālā anestēzija ar s. Marcaini 0,5 %-10,0 šk. Punktē v. Femoralis dxtr. Speciālais ablācijas elektrods (Biotronic -AlCath, Bard-Scorpion, Jonson@Jonson-Celsius). Elektrods ievadīts caur speciālo hemostātisku 8 fr.slūžas sistēmu. Pēc Soldingēra metodikas Rtg kontrolē ablācijas elektrodu novieto atrioventrikulārā savienojuma lokalizācijas vietā. Elektrods savienots ar potenciālu reģistrācijas iekārtu EP System WorkMate. Pacientam pirms radiofrekventās katetrablācijas procedūras veikta elektrokardiostimulatora vai CRT aparāta pārprogrammēšana uz zemāku frekvenci, lai stabili varētu redzēt un izvērtēt ablācijas efektu. Līdz parādās Hisa potenciāli uzsāk ablācijas procedūru. Procedūra tika veikta ar ģeneratoriem Atakr – II (Medtronic), Stochert (Jonson@Jonson). Ablācijā izmantota monopolārā enerģijas pārvade ar idenferento elektrodu. Parastie parametri, vadoties no literatūrā minētajām rekomendācijām, ir 40-55 W jauda pie radiofrekventās

aplikācijas ilguma 60-90 sekundes. Ablācijas efekts tika novērots ar monitoru palīdzību. Lielākajā daļā procedūru vispirms iestājās ritma paātrināšanās, pēc aptuveni piecām sekundēm sekoja vai nu pakāpeniska ritma palēnināšanās vai strauja bradikardija ar pilnas atrioventrikulārās blokādes ainu. Fiksējot stabilu efektu – pilnu atrioventrikulāru blokādi, vadoties pēc pieņemtajiem protokoliem, 30 minūtes tiek nogaidīts, ja efekts saglabājas, tad tiek veikts papildus tests vai nu ar sol. Atropīni sulfas 0.1% i/v ar aprēķinu 1 ml un 40 kg svara bolusā vai isoproterenololu i/v bolusā. Ja efekts saglabājas, tiek evakuēts ablācijas elektrods Rtg kontrolē, ievērojot maksimālu piesardzību, lai nedislocētu pastāvīgo ventrikulāro elektrodu. Procedūru efektivitāte bija variabla, sākot no vienas aplikācijas ar efektu pēc 7 sekundēm līdz 10 aplikācijām.

Dati par procedūru raksturojošiem mērījumiem apkopoti atsevišķā tabulā.

4.3. tabula

**Aprakstošā statistika par procedūru raksturojošiem mērījumiem**

	Minimums	Maksimums	Vidējā vērtība	Standart-klūda	Standart-novirze
Laiks (minūtes)	32	74	42,71	1,01	7,99
Aplikāciju skaits	1	10	3,47	0.26	2,07
Rtg laiks (minūtes)	6	30	13,65	0.61	4.77
RF jauda (W)	35	50	42,90	0.42	3,33

Interesantas sakarības tika novērotas, salīdzinot kreisā kambara disfunkcijas pakāpes un aplikāciju skaitu. Pacienti bez kreisā kambara disfunkcijas aplikāciju skaits parasti bija 1 (55,6%) vai 2 (33,3%), pie 1. pakāpes kreisā kambara disfunkcijas 1 aplikācija bija 8.9 %, divas 27,8%, 3 aplikācijas – 16,6%, 4 aplikācijas – 20,0%, piecas – 15,6%. Pie 2. pakāpes kreisā kambara disfunkcijas aplikāciju skaits sasniedza maksimumu 10 (vienā gadījumā) un izkliedējās simetriski.

## 5. REZULTĀTI

### 5.1. A, B un C grupu salīdzinošie dati pirms pētījuma

Salīdzinot datus A, B, C grupās, redzams, ka pētījuma sākumā demogrāfiskie dati attiecas uz 120 pacientiem. Minimālais pacientu vecums A grupā 52 gadi, vecākais pacients 79 gadi, vidējais vecums 62,67 gadi, standarta statistiskā novirze 6,39 gadi, standarta statistiskā kļūda 1,16. B grupā minimālais pacientu vecums bija 49 gadi, vecākais pacients 74 gadi, vidējais vecums 63,40 gadi, standarta statistiskā novirze 6,89 gadi, standarta statistiskā kļūda 1,25. C grupā minimālais vecums bija 52 gadi, vecākais pacients 79 gadi, vidējais vecums 66,63 gadi, standarta statistiskā novirze 5,94 gadi, standarta statistiskā kļūda 1,085. Pacientu sadalījums pēc vecuma parādīts 5.1. tabulā.

5.1. tabula

#### Pacientu sadalījums pēc vecuma atkarībā no pētījuma grupas

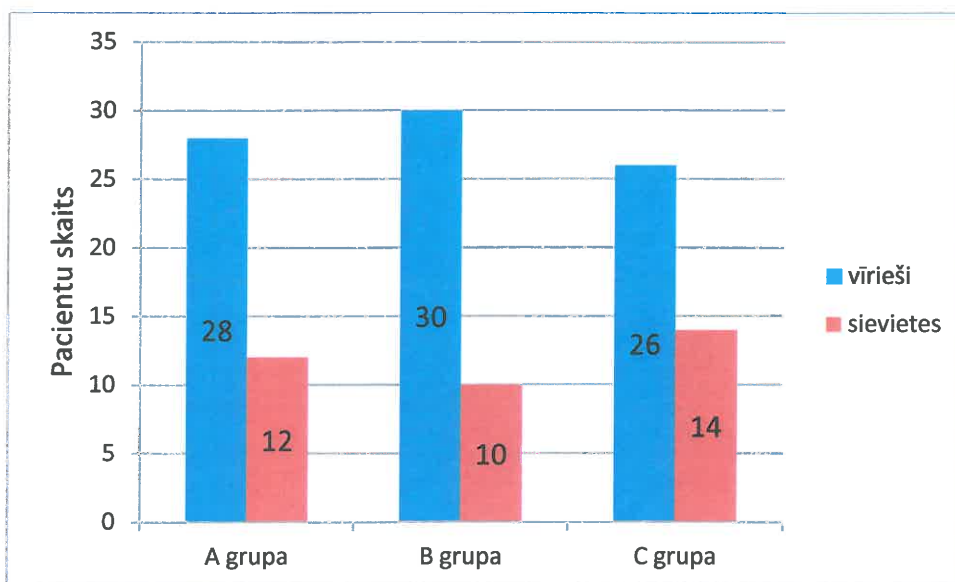
	N	Vid.	Std. novirze	Std. kļūda	95% ticamības intervāls		Min.	Maks.
					apakšējā robeža	augšējā robeža		
A grupa	40	62,67	6,397	1,168	60,28	65,06	52	79
B grupa	40	63,40	6,896	1,259	60,82	65,98	49	74
C grupa	40	66,63	5,945	1,085	64,41	68,85	52	77
Kopā	120	64,23	6,584	,694	62,85	65,61	49	79

Pacientu sadalījums pēc dzimuma atkarībā no pētījuma grupas parādīts 5.2. tabulā.

5.2. tabula

#### Pacientu sadalījums pēc dzimuma

Grupas		Dzimums		Kopā
		vīrieši	sievietes	
A grupa	Skaitis	28	12	40
	%	70%	30%	33,3%
B grupa	Skaitis	30	10	40
	%	75%	25%	33,3%
C grupa	Skaitis	26	14	40
	%	65%	35%	33,3%
Kopā	Skaitis	84	36	120
	%	70,0%	30,0%	100,0%



5.1. att. Pacientu sadalījums pēc dzimuma

Pacientu sadalījums pēc pamatdiagnozes atkarībā no pētījuma grupas parādīts 5.3. tabulā

5.3. tabula

Pacientu sadalījums grupās saistībā ar slimību

Slimības	A grupa		B grupa		C grupa	
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%
KSS	16	40.0%	18	45.0%	17	42.5%
AH	32	80.0%	30	75.0%	31	77.5%
MV patoloģija	5	12.5%	3	7.5%	4	10.0%
DKMP	8	20.0%	6	15.0%	7	17.5%
Nezināma	1	2.5%	1	2.5%	2	5.0%

Visās pacientu grupās dominē arteriālā hipertensija un koronārā sirds slimība, kuru sastopamība kopā ir tuvu 90%, līdz ar to var teikt, ka pacientu sadalījums, vadoties no pamatpatoloģijām ir līdzīgs. Arteriālās hipertensijas un koronārās sirds slimības diagnozes pamatotas ar vadlīnijām un praktiskajām rekomendācijām atbilstoši valstī pieņemtajām slimību klasifikācijām. Mitrālās vārstules patoloģijas pacientiem nozīmēja jau iepriekš veiktās mitrālās vārstules protezēšanas operācijas, pēc kurām saglabājās pastāvīga priekškambaru mirgošana. Pacientiem, kuriem priekškambaru mirgošanas cēlonis palika īsti nezināms, bet anamnēze ilga vairāk kā 36 mēnešus, priekškambaru mirgošana radīja nopietnus traucējumus.

**Pacientu sadalījums grupās saistībā ar slimību simptomātiku**

Simptomātika	A grupa		B grupa		C grupa	
	skaits	%	skaits	%	skaits	%
Sirdsklauves	30	75.0%	28	70.0%	29	72.5%
Elpas trūkums	25	62.5%	23	57.5%	22	55.0%
Nespēks	8	20.0%	7	17.5%	6	15.0%
Koronāras sāpes	4	10.0%	3	7.5%	3	7.5%
Asimptomātiski	1	2.5%	1	2.5%	0	0.0%

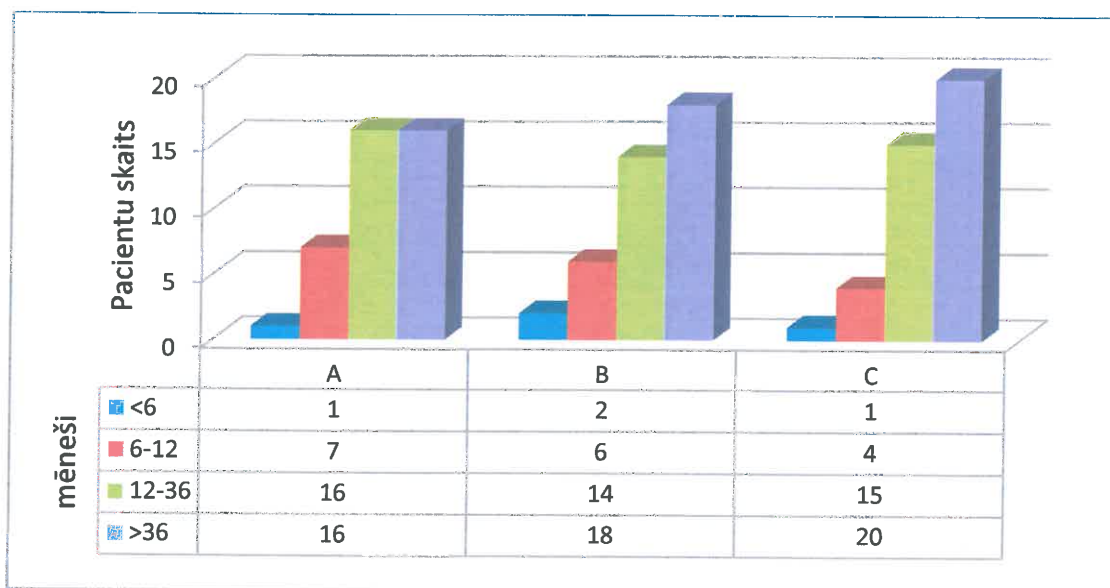
Simptomātiku visās grupās pacienti atzīmēja līdzīgu: dominējošas sūdzības bija sirdsklauves, bet ne mazāk svarīga loma ir sirds mazspējas simptomātikai, kurai raksturīga gan elpas trūkums pie fiziskas piepūles, gan nespēks. Pacientu sadalījums pēc simptomātikas atkarībā no pētījuma grupas parādīts 5.4. tabulā.

**Pacientu sadalījums grupās saistībā ar priekškambaru mirgošanas ilgumu**

Priekškambaru mirgošanas ilgums (mēneši)		Grupas			Kopā
		A	B	C	
<6	skaits	1	2	1	4
	% grupā	2.5	5	2.5	3.3
6-12	skaits	7	6	4	17
	% grupā	17.5	15	10	14.2
12-36	skaits	16	14	15	45
	% grupā	40	35	37.5	37.5
>36	skaits	16	18	20	54
	% grupā	40	45	50	45
Kopā	skaits	40	40	40	120

Priekškambaru mirgošanas ilgums atbilst pastāvīgai priekškambaru mirgošanai. Frekvences kontroles taktika galvenokārt tika izvēlēta pacientiem, kuriem PM ilgums bija ilgāks par 12 mēnešiem (76,1%), tātad grupai, kurai atjaunot un stabilizēt sinusa ritmu praktiski nav iespējams vai arī tas saistās ar izteikti paaugstinātu risku, balstoties uz AHA/ACC/HRS/ESC vadlīnijām. 5.5. tabulā atainots priekškambaru mirgošanas anamnēzes ilgums A, B un C grupās. C grupā PM ilgums bija ilgāks par 36 mēnešiem

20 pacientiem (50%). No 12-36 mēnešiem pacientu skaits visās trīs grupās bija līdzīgs. Dati apliecina, ka starptautiski pieņemtajiem kritērijiem par pastāvīgu PM, kurai ritma konversiju veikt nav mērķtiecīgi vai tas netiek rekomendēts atbilst 83,5 % pacientu.



5.2. att. Pacientu sadalījums pēc priekškambaru mirgošanas ilguma

5.6. tabula

Pacientu sadalījums grupās pēc NYHA klasēm pirms pētījuma

NYHA klases	A grupa		B grupa		C grupa	
	skaits	%	skaits	%	skaits	%
I	2	5.0	1	2.5	1	2.5
II	25	62.5	29	72.5	26	65.0
III	13	32.5	10	25.0	13	32.5
IV	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Kopā	40	100	40	100	40	100

Sirds mazspējas saistība ar priekškambaru mirgošanu ataino A, B un C grupu pacientu kopējo iedalījumu pēc NYHA klasēm, kas redzams 5.6. tabulā. Prevalē pacienti ar II un III sirds mazspējas klasi pēc NYHA.

Analizējām EHO-kg datus: EDD/ESD, KKIF, KrĀ izmērus. EDD/ESD mērījumi apliecina aritmogēno dilatāciju visās A, B un C pacientu grupās, kas atbilst specifiskās kardiomiopātijas kritērijiem. Kreisā priekškambara izmēri raksturīgi pacientiem ar permanentu tahisistolisku PM, kuriem sinusa ritma atjaunošana un

stabilizācija ir saistīta ar biežu recidīvu skaitu un ir problemātiska ilgākā laika posmā. Tas apliecina frekvences kontroles kā izvēles metodes prioritāti. Rezultāti atainoti 5.7. tabulā.

5.7. tabula

**Pacientu sadalījums pēc sirds dobumu izmēriem pirms pētījuma (mm)**

<b>A grupa</b>		<b>EDD</b>	<b>ESD</b>	<b>KKIF</b>	<b>KrA</b>
	Vidējā vērtība	58,80	42,60	52,40	52,07
	Maksimums	82,54	64,12	62,66	73,23
	Minimums	44,12	30,72	40,13	41,01
	Standartnovirze	7,88	8,10	6,39	8,14
<b>B grupa</b>		<b>EDD</b>	<b>ESD</b>	<b>KKIF</b>	<b>KrA</b>
	Vidējā vērtība	57,57	42,53	50,10	47,80
	Maksimums	76,34	63,21	60,11	60,33
	Minimums	49,14	33,74	39,16	41,19
	Standartnovirze	7,12	7,87	5,57	4,94
<b>C grupa</b>		<b>EDD</b>	<b>ESD</b>	<b>KKIF</b>	<b>KrA</b>
	Vidējā vērtība	60,47	45,07	43,00	53,87
	Maksimums	77,09	62,32	55,87	81,11
	Minimums	46,54	30,71	30,36	44,28
	Standartnovirze	7,46	8,90	7,05	7,99

5.8. tabula

**Pacientu sadalījums pēc BNP rādītāja pirms pētījuma**

<b>BNP analīze (mikrog/ml)</b>		
	<b>B grupa</b>	<b>C grupa</b>
Izejas dati	340	320
Minimālais	50	70
Maksimālais	670	905
Standartnovirze	302,38	432,18

B un C grupas pacientiem tika noteikts nātrijurētiskā peptīda (BNP) rādītājs, ko diemžēl nebija iespējams noteikt A grupai, jo tai laikā šo analīzi slimnīca vēl neveica. Pirms pētījuma vidējais BNP līmenis bija paaugstināts abās novērojuma grupās ar simetriskām skaitliskajām vērtībām un pētījuma beigu datu analīzē šīs vērtības tika analizētas.



## 5.2. A, B, C grupu rezultātu apskats pēc 6, 12 un 24 mēnešu ilga novērojuma

Procedūras veikšanas metodoloģija grupām bija atšķirīga, ko pamatoja ar izmainītu koncepciju, kas vispirms balstījās uz pacienta drošību. Līdz 2006. gadam procedūru norises secība bija sekojoša:

1. Pacientam ar transvenoza pieeju tika ievadīti divi elektrodi:
  - viens pagaidu elektrokardiostimulācijas elektrods, lai nodrošinātu adekvātu sirdsdarbības frekvenci laikā no AVS ablācijas līdz pastāvīgā EKS implantācijai;
  - otrs katetrablācijas elektrods, kurš vienlaikus kalpoja kā elektrods elektrofizioloģisko pazīmju atpazīšanai sirds dobumos.
2. Pēc sekmīgas AVS katetrablācijas pacients tika nogādāts uz EKS implantācijas zāli, kur tam implantēja pastāvīgo EKS. Kopumā procedūra aizņēma vidēji 3 stundas ar pacienta, kura sirds ritmu vada pagaidu elektrokardiostimulators, transportēšanu.

Kopš 2006. gada metodika ir mainījusies:

1. Pacients tiek hospitalizēts pastāvīgā EKS (biventrikulāras jeb septālas lokalizācijas) implantācijai. Tiek veikta implantācija, palielina AV mezgla vadīšanu ietekmējošo farmakoloģisko līdzekļu devas un pacients tiek izrakstīts no stacionāra.
2. Pēc 30 dienām tiek veikta EKS/CRT kontrole. Ja saglabājas tahisistoliska, simptomātiska PM un sistoliskā funkcija ir neizmainīta, ja EKS darbība (kambaru stimulācija) netuvinās 85 – 90% diennaktī, tad pacients tiek hospitalizēts atkārtoti. Tajā pašā dienā, iepriekš veicot nepieciešamās pārbaudes, tiek veikta AVS katetrablācija ar vienu punkciju un vienu elektrodu. Procedūras vidējais laiks 30 – 45 minūtes, ieskaitot kontroles laiku pēc ablācijas. Nākošajā dienā pacients pēc EKS pārprogrammēšanas tiek izrakstīts no stacionāra.

### 5.2.1. Komplikāciju raksturojums

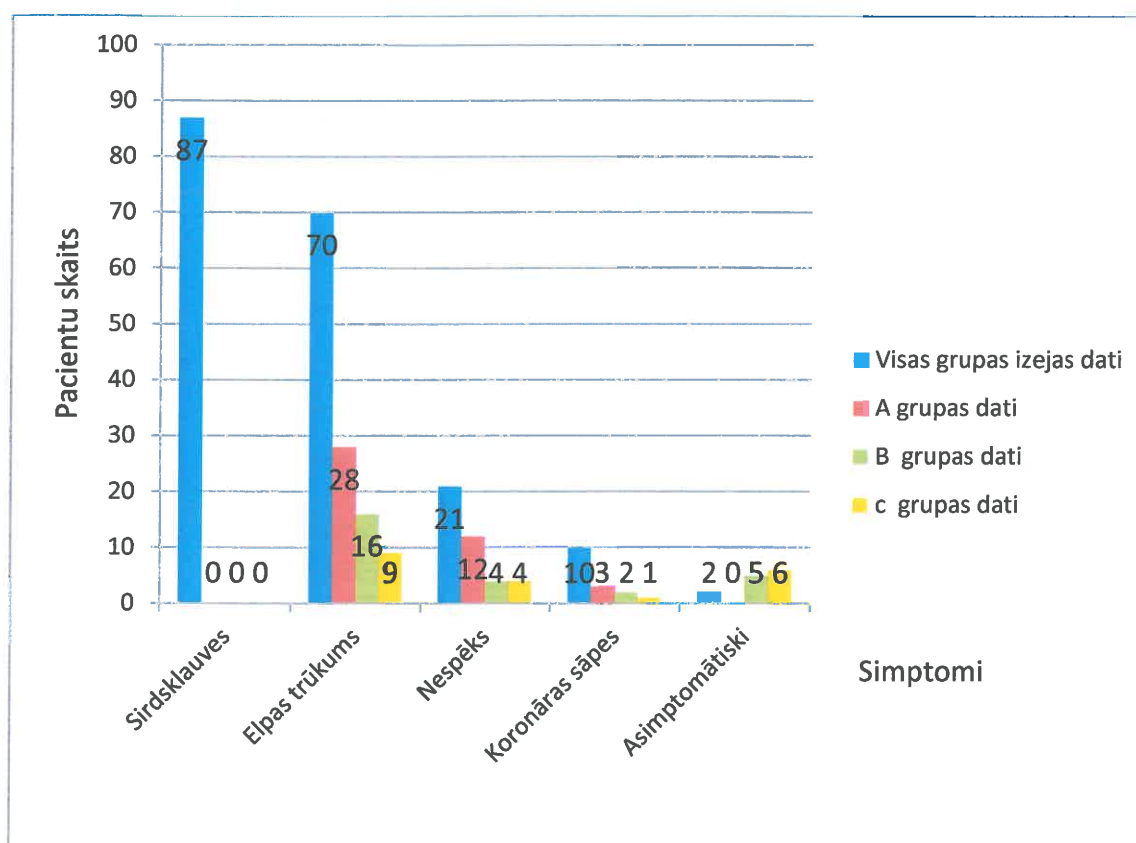
5.9. tabula

#### Komplikāciju raksturojums

Komplikācija	A grupa	B grupa	C grupa
Nāve procedūras laikā	0	0	0
Mirstība 24 h laikā pēc procedūras	0	0	0
Kambaru aritmijas procedūras laikā	3	2	1
Sirds dobumu perforācija ar tamponādi	1	0	1
Trombembolija	1	0	0
Elektrodu dislokācija	2	3	0
Periprocedurāls miokarda infarkts	0	0	0

Jāatzīmē, ka komplikācijas novēroja pacientiem, kuriem tika pielietota iepriekšējā metodika. Pēc pārejas uz divetapu metodi, dzīvībai bīstamās komplikācijas kardioloģijas centrā, veicot EKS/CRT implantācijas un AVS katetrablācijas, nav novērotas.

## 5.2.2. Rezultātu apskats izvērtējot simptomātiku



5.3. att. Pacientu sadalījums pēc sūdzībām atkarībā no pētījuma grupas

Salīdzinot pacientu grupas, novērojām, ka, analizējot simptomātiku, pirms procedūras visi pacienti kā vienu no galvenajiem simptomiem minēja sirdsklauves. Pēc simptomu smaguma, sirdsklauves kā pirmo minēja 87 pacienti no 120. Simptomātikas sadalījums atainots 5.3. attēlā. Pēc procedūras visās grupās izzuda sirdsklauvu simptomātika. Kā nākamo biežāk traucējošo simptomu pacienti minēja elpas trūkumu, tad nespēku un koronāras sūdzības, taču summāri visbiežāk sastopamā kombinācija bija sirdsklauves, elpas trūkums un stenokardiskas sāpes, kas vēlreiz apliecināja PM saistību ar SM un traucētu perfūziju. Pēc procedūras praktiski asimptomātiski vidējā 24 mēnešu laikā bija tikai C grupas pacienti, relatīvi stabilāk jutās B grupa, taču sirds mazspējas simptomātika joprojām saglabājās daļai C grupas pacientu. Interesanti, ka šie dati attiecināmi uz pacientiem ar mēreni traucētu sistolisko funkciju un pārmaiņām 2 gadu laikā. Pacientu simptomātika pēc veiktās procedūras atkarībā no pētījuma grupas atainota 5.10. tabulā. Novērojuma ilgums – 24 mēneši.

## Pacientu sadalījums pēc simptomātikas atkarībā no pētījuma grupas

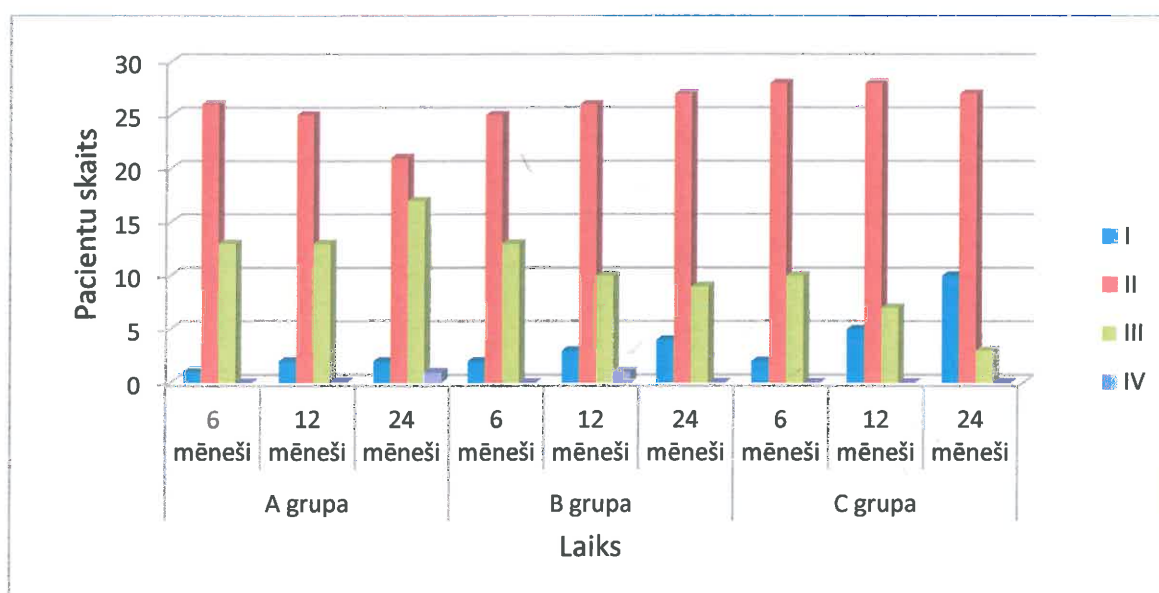
A grupa	Simptomātika	6 mēneši		12 mēneši		24 mēneši	
		skaits	%	skaits	%	skaits	%
	Sirdsklauves	0	0	0	0	0	0
	Elpas trūkums	22	55	23	57.5	28	70
	Nespēks	10	25	9	22.5	12	30
	Koronāras sāpes	4	10	3	7.5	3	7.5
	Asimptomātiski	2	5	1	2.5	0	0
B grupa	Simptomātika	6 mēneši		12 mēneši		24 mēneši	
		skaits	%	skaits	%	skaits	%
	Sirdsklauves	0	0	0	0	0	0
	Elpas trūkums	18	45	16	40	16	40
	Nespēks	5	12.5	5	12.5	4	10
	Koronāras sāpes	3	7.5	2	5	2	5
	Asimptomātiski	4	10	4	10	5	12.5
C grupa	Simptomātika	6 mēneši		12 mēneši		24 mēneši	
		skaits	%	skaits	%	skaits	%
	Sirdsklauves	0	0	0	0	0	0
	Elpas trūkums	13	32.5	10	25	9	22.5
	Nespēks	7	17.5	6	15	4	10
	Koronāras sāpes	2	5	1	2.5	1	2.5
	Asimptomātiski	5	12.5	6	15	6	15

**5.2.3. Rezultātu salīdzinājums A, B un C grupās,  
izvērtējot NYHA klases**

Pētījuma sākumā pacientu sirds mazspējas klase atbilda II un III funkcionālai klasei pēc NYHA. Pēc veiktās procedūras samērā strauji notika pacientu funkcionālā stāvokļa uzlabošanās visās A, B un C grupās. Pēc 12 un 24 mēnešiem sāk iezīmēties statistiski nozīmīgas atšķirības starp A un C pacientu grupām. Datu analīze, izvērtējot NYHA klases A, B un C pacientu grupās pēc 6, 12 un 24 mēnešiem parādīta 5.11. tabulā.

A, B, C pacientu grupu salīdzinājums, izvērtējot NYHA klases

	NYHA klases	6 mēneši		12 mēneši		24 mēneši	
		skaits	%	skaits	%	skaits	%
A grupa	I	1	2.5	2	5	2	5
	II	26	65	25	62.5	21	52.5
	III	13	32.5	13	32.5	17	42.5
	IV	0	0	0	0	1	2.5
	Kopā	40	100	40	100	40	100
B grupa	I	2	5	3	7.5	4	10
	II	25	62.5	26	65	27	67.5
	III	13	32.5	10	25	9	22.5
	IV	0	0	1	2.5	0	0
	Kopā	40	100	40	100	40	100
C grupa	I	2	5	5	12.5	10	25
	II	28	70	28	70	27	67.5
	III	10	25	7	17.5	3	7.5
	IV	0	0	0	0	0	0
	Kopā	40	100	40	100	40	100



5.4. att. A, B, C grupu grafiskais salīdzinājums izvērtējot NYHA klases

#### 5.2.4. Rezultātu salīdzinājums, izvērtējot sirds dobumu izmērus

Būtisku apliecinājumu metožu efektivitātei gan kopumā, gan katrai metodei atsevišķi sniedz dažādu parametru salīdzinājums dinamikā. 5.12. tabula ataino kreisā kambara beigu diastoliskā/sistoliskā diametra (pēc Eho-kg datiem ESD no *end systolic diameter* un EDD no *end diastolic diameter*) izmaiņas pēc procedūras. Novērojuma ilgums – 24 mēneši. Sirds dobumu izmēri samazinās visās A, B un C pacientu grupās uzsākot pētījumu, taču ievērojamāk C grupā, turpretīm A grupai (retrospektīvā analīze) vērojama tendence sirds dobumiem pieaugt.

5.12. tabula

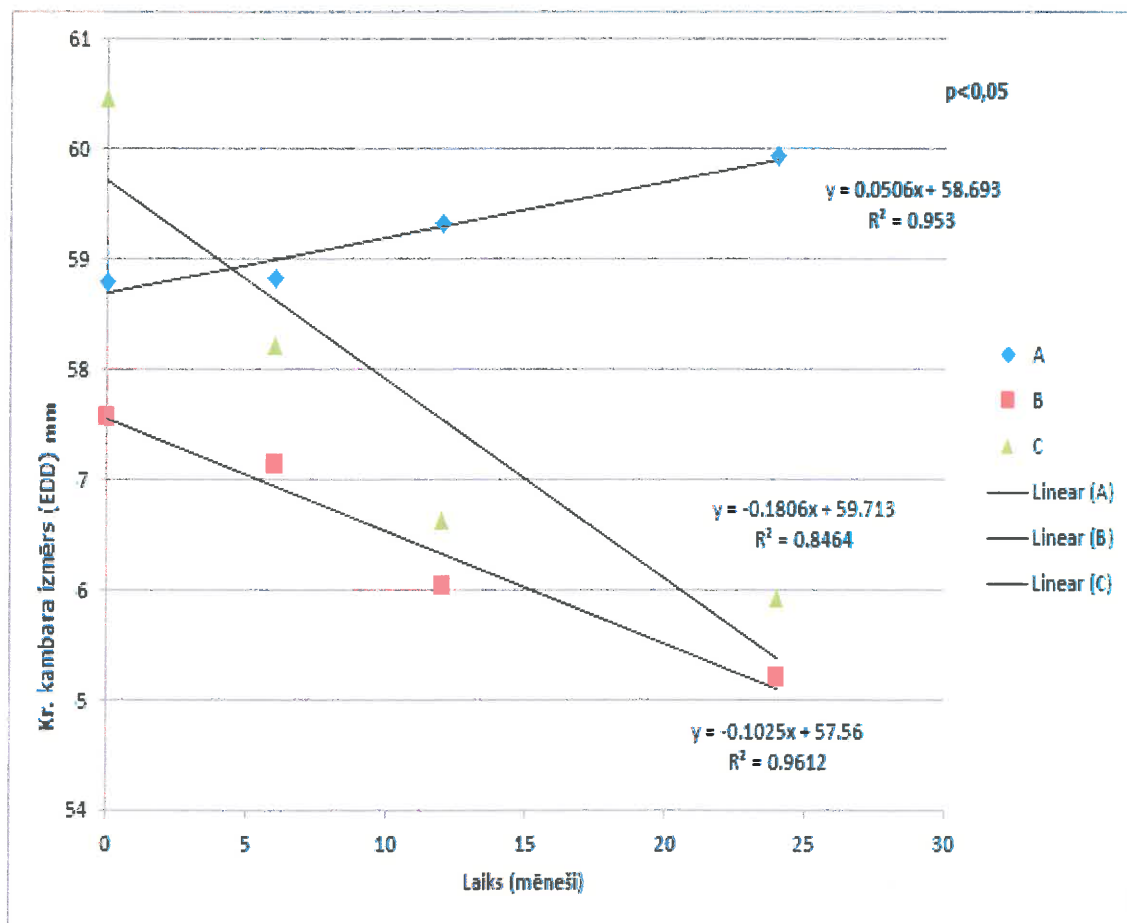
Sirds dobumu izmēru dinamika (EDD/ESD, Kr.A)

A grupa	Pēc 6 mēnešiem			Pēc 12 mēnešiem			Pēc 24 mēnešiem		
	EDD	ESD	KrA	EDD	ESD	KrA	EDD	ESD	KrA
Vidējais (mm)	58,83	42,97	52,27	59,33	43,47	52,77	59,93	43,27	53,43
Maksimālais (mm)	80,37	63,12	72,46	78,44	61,77	65,44	79,14	60,98	73,27
Minimālais (mm)	45,18	29,46	42,35	43,62	28,11	43,24	47,33	27,92	43,22
Standartnovirze	7,77	8,07	8,32	7,70	8,25	8,47	7,53	8,21	8,24

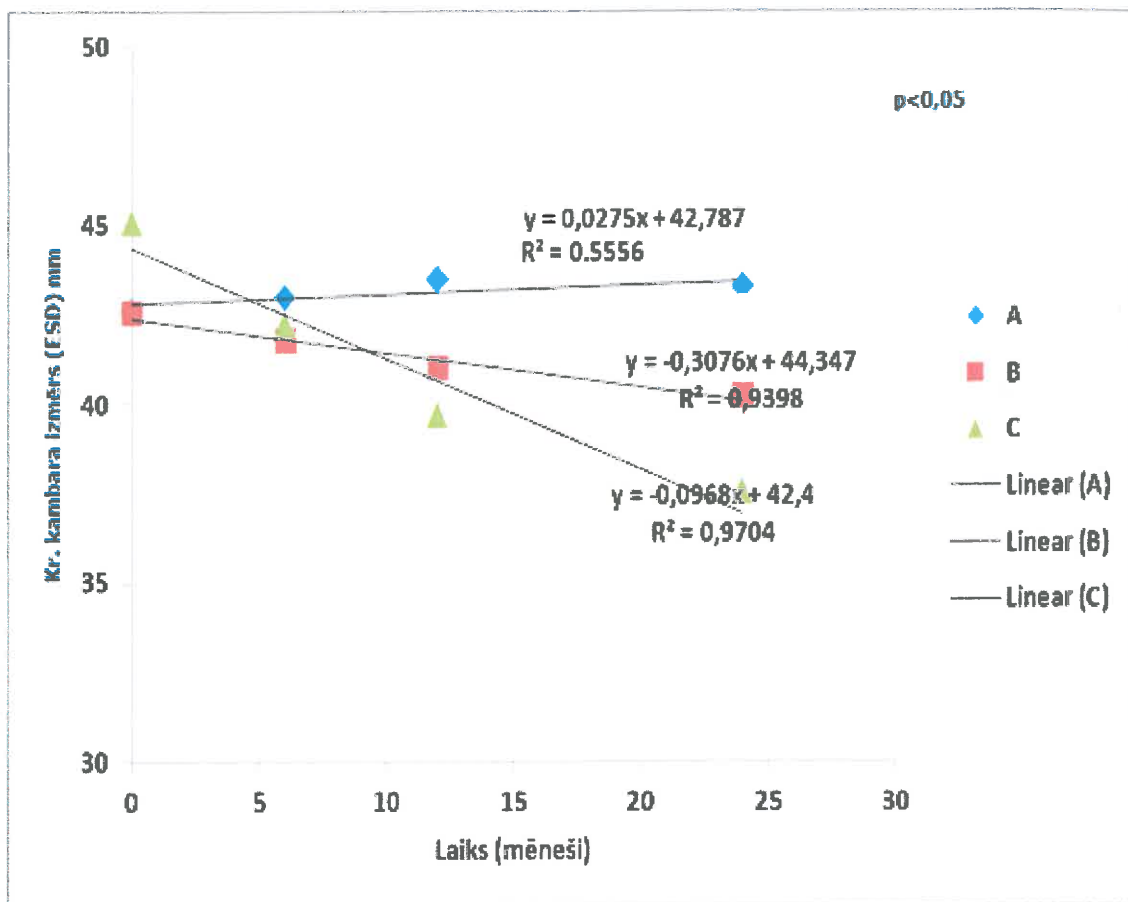
B grupa	Pēc 6 mēnešiem			Pēc 12 mēnešiem			Pēc 24 mēnešiem		
	EDD	ESD	KrA	EDD	ESD	KrA	EDD	ESD	KrA
Vidējais (mm)	57,13	41,80	48,20	56,03	41,00	48,33	55,20	40,20	48,73
Maksimālais (mm)	77,55	64,88	62,67	75,22	61,94	65,28	76,62	60,24	65,71
Minimālais (mm)	47,33	31,95	40,12	46,27	30,78	42,32	45,95	30,12	42,33
Standartnovirze	7,50	8,01	5,33	7,11	8,12	5,63	7,07	7,82	5,60

C grupa	Pēc 6 mēnešiem			Pēc 12 mēnešiem			Pēc 24 mēnešiem		
	EDD	ESD	KrA	EDD	ESD	KrA	EDD	ESD	KrA
Vidējais (mm)	58,23	42,20	53,20	56,63	39,67	53,07	55,93	37,53	52,10
Maksimālais (mm)	75,17	64,33	82,26	73,12	58,31	80,29	71,11	57,86	80,23
Minimālais (mm)	45,55	29,34	39,45	43,65	28,26	37,14	44,28	25,87	38,17
Standartnovirze	7,35	9,28	8,08	7,11	8,57	8,47	6,95	8,21	8,05

5.5. un 5.6. attēli ataino kreisā kambara beigu diastoliskā/sistoliskā izmēra dinamiku (pēc Eho-kg datiem ESD/EDD) pēc veiktās procedūras. Ievērojamākās statistiski ticamas izmaiņas atzīmējamas C pacientu grupā, taču pozitīva dinamika novērojama arī B grupā. Turpretī A grupā (retrospektīvā analīze) vērojama tendence kreisā kambara izmēriem pieaugt laika gaitā.



5.5. att. Sirds kreisā kambara beigu diastoliskā izmēra dinamika (EDD)



5.6. att. Sirds kreisā kambara beigu sistoliskā izmēra dinamika (ESD)

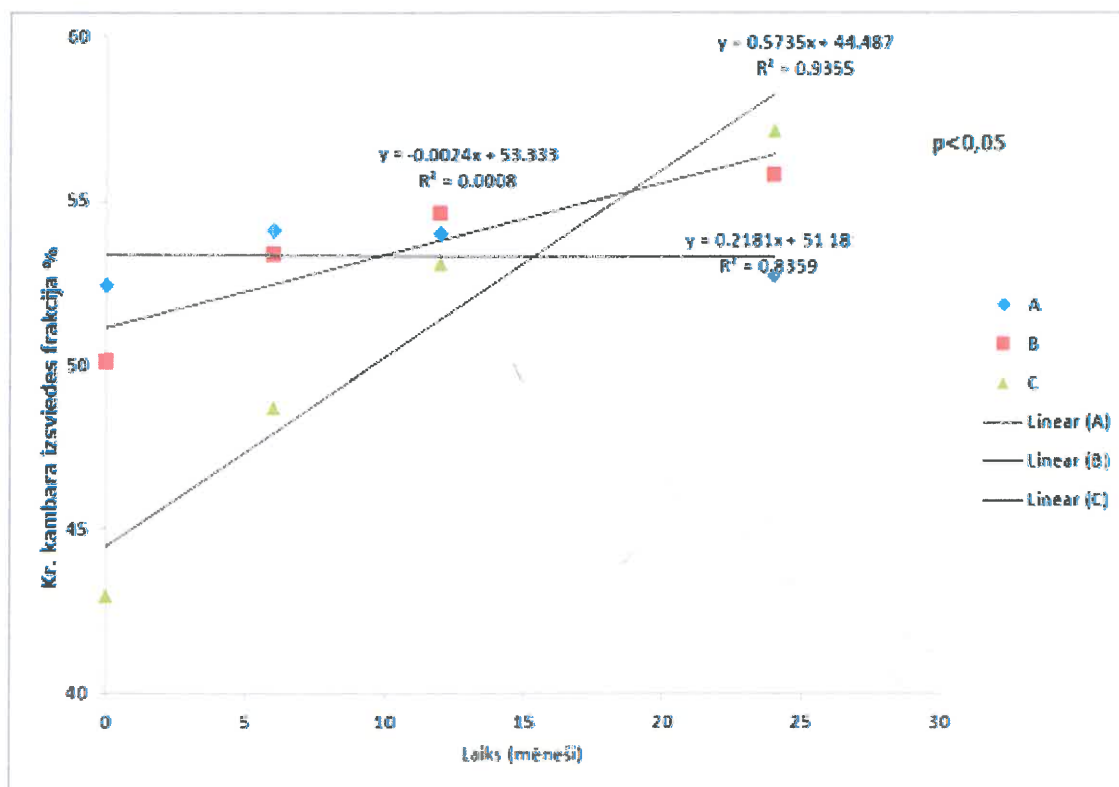
### 5.2.5. A, B, C grupu salīdzinājums pēc sirds kreisā kambara izsviedes frakcijas mērījumu datiem (EF) dinamikā

Salīdzinot KKIF pārmaiņu dinamiku, redzams, ka C grupas priekšrocības neparādās uzreiz, bet tikai ilgākā laika posmā, ko pierādīt bija viens no šī pētījuma galvenajiem uzdevumiem. Salīdzinot grafiskos attēlus, varam redzēt, kā mainās kopējā aina A, B, C pacientu grupās pēc pētījuma sākuma.



## Kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF) dinamika A, B, C grupās

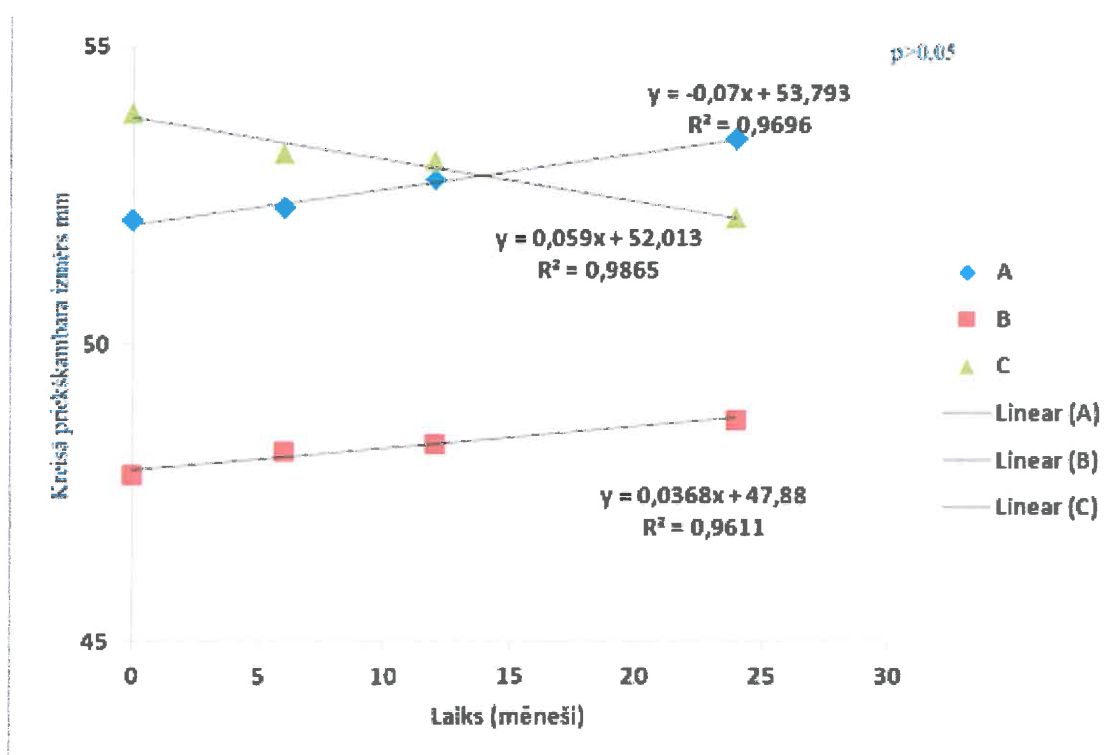
A grupa	Mēneši	Izejas dati	6 mēneši	12 mēneši	24 mēneši
	Vidēji	45,16%	45,82%	46,98%	47,25%
	Maksimālais	52,76%	55,37%	58,22%	61,76%
	Minimālais	35,56%	33,34%	34,67%	35,81%
	Standartnovirze	12,24%	7,62%	8,62%	9,96%
B grupa	Mēneši	Izejas dati	6 mēneši	12 mēneši	24 mēneši
	Vidēji	41,17%	42,74%	48,66%	50,87%
	Maksimālais	54,32%	60,13%	60,25%	63,25%
	Minimālais	30,44%	28,68%	29,95%	30,85%
	Standartnovirze	11,34%	11,34%	9,52%	8,34%
C grupa	Mēneši	Izejas dati	6 mēneši	12 mēneši	24 mēneši
	Vidēji	38,73%	48,33%	50,63%	55,71%
	Maksimālais	50,00%	65,00%	65,00%	65,00%
	Minimālais	26,00%	30,00%	30,00%	32,00%
	Standartnovirze	10,33%	12,01%	12,37%	12,33%



5.7. att. Kreisā kambara izsviedes frakcijas dinamika (EF)

### 5.2.6. Sirds kreisā priekškambara izmēru dinamika pētījuma laikā A, B, C pacientu grupās

Kā zināms no literatūras, kreisā ātrija izmēri ir viens no būtiskiem PM riska marķieriem un arī viens no rādītājiem, kurš ļauj prognozēt sinusa ritma atjaunošanās un stabilizācijas iespējas. Pētījuma gaitā tika analizēts iekļauto pacientu kreisā priekškambara izmērs. Pamatā visās grupās prevalēja kreisā priekškambara palielinājums. Izvērtējot kreisā priekškambara izmērus netika iegūtas statistiski ticamas atšķirības starp grupām visa pētījuma laikā.



5.8. att. Sirds kreisā priekškambara izmēru dinamika

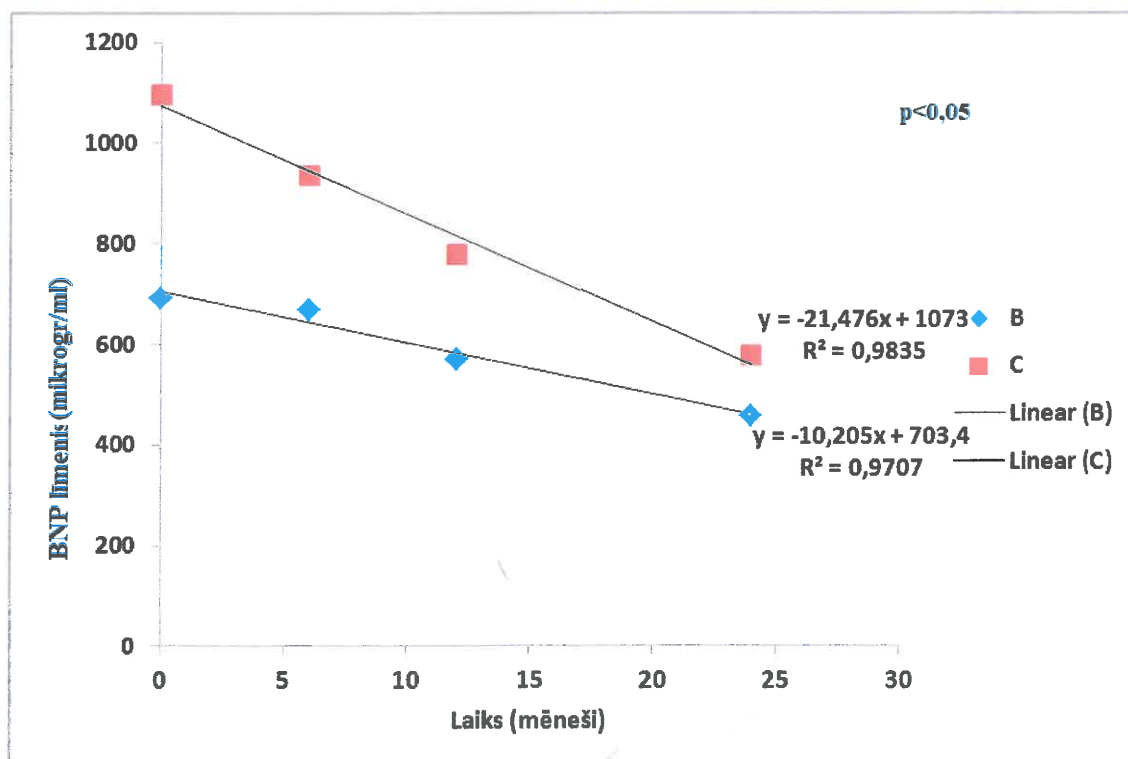
### 5.2.7. Biomarkieru izmaiņu dinamika A, B, C pacientu grupās

Diemžēl nereti nākas sastapties ar iegūto datu interpretācijas problēmām, jo nav iespējams tos pilnībā objektivizēt. Gan NYHA klašu vērtējums, gan 6 minūšu iešanas tests, nemaz nerunājot par dzīves kvalitātes kritērijiem, ir pakļauti subjektīvisma elementiem, atkarīgi no pacienta izglītības līmeņa, sociālās vides, psihosomatiskā stāvokļa, paralēli lietojamiem medikamentiem (trankvilizatori, antidepresanti,

medikamentu blaknes, piemēram, Beta blokatoru pro-depresīvie efekti daļai pacientu). Šos faktorus ļauj izslēgt un situāciju objektīvi izvērtēt bioķīmiskie sirds mazspējas marķieri (BNP), savukārt QRS intervāla izmaiņas ļauj objektīvizēt ventrikulārās vadīšanas sinhronitāti. 5.9. attēlā atainotas nātrijurētiskā peptīda parametru izmaiņas B un C grupās, savukārt 5.10. attēlā redzamas QRS intervāla izmaiņas A, B un C pacientu grupās.

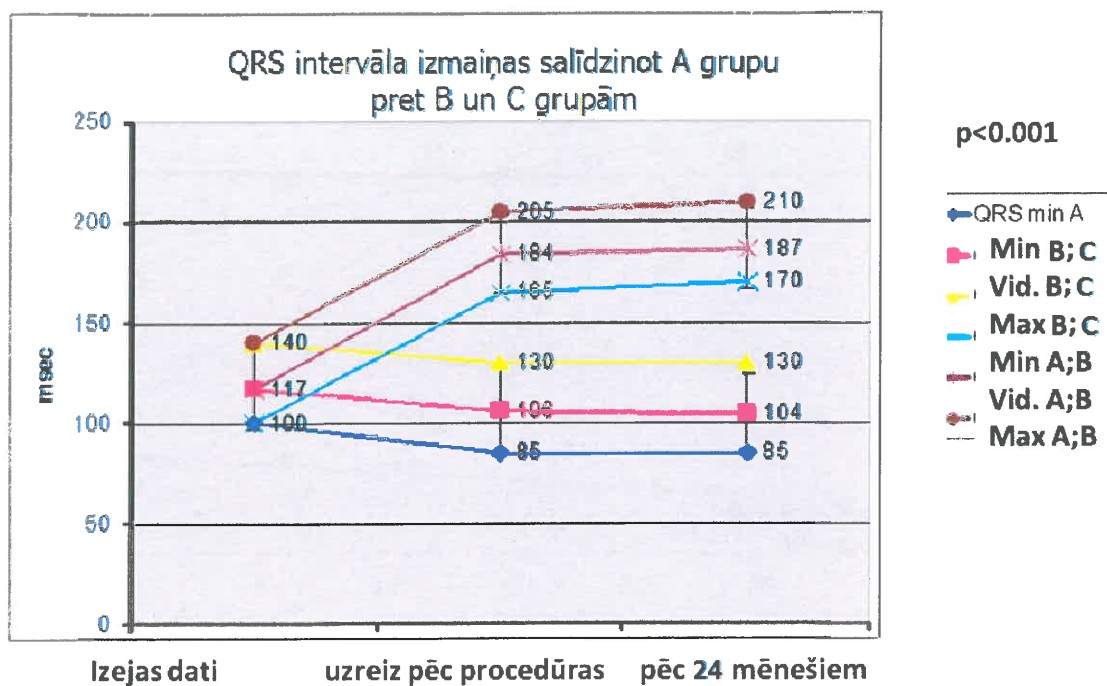
### 5.2.7.1. Nātrijurētiskā peptīda (BNP) izmaiņu dinamika B, C pacientu grupās

Jau pēc 6 mēnešiem BNP dati (norma BNP <100pg/ml, novirzes, kuras prasa uzmanību, sākas ar >166 pg/ml.), B un C grupās atšķiras ievērojami. Pēc 12 mēnešiem specifiskais SM marķieris parāda pārliecinošu uzlabošanos C grupas pacientiem.



5.9. att. Nātrijurētiskā peptīda (BNP) dinamika B un C pacientu grupās

### 5.2.7.2. QRS intervāla dinamika A, B, C pacientu grupās

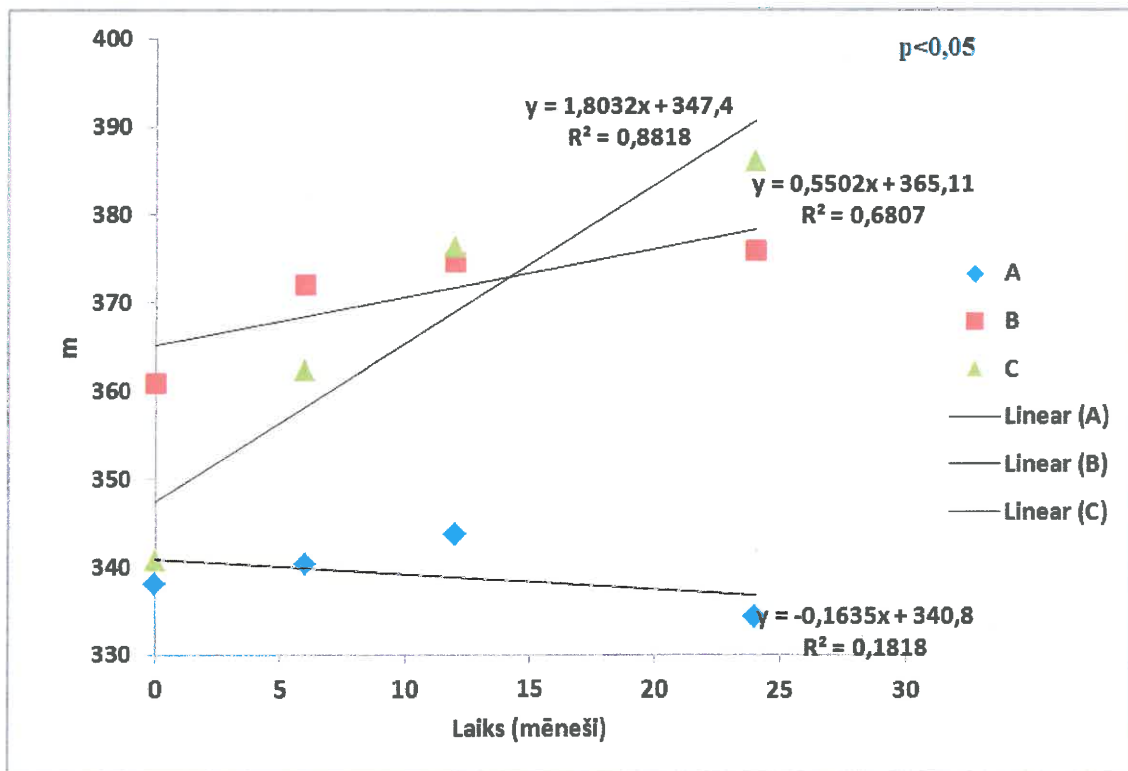


5.10. att. QRS intervāla dinamika A, B, C pacientu grupās

QRS intervāla izmaiņas starptautiskajās vadlīnijās pieminēts kā riska marķieris, pastāv tieša korelācija starp QRS platumu un mirstības risku. QRS intervāla platums A grupas pacientiem pēc AVS katetrablācijas un EKS implantācijas labā kambara galotnē saglabājās robežās  $180 \pm 30$  ms, pret B un C grupas pacientiem  $110 \pm 30$  ms ( $p < 0,001$ ). QRS intervāla izmaiņas pacientu grupās parādītas 5.10. attēlā.

### 5.2.7.3. Pārmaiņas A, B, C grupās izvērtējot 6 minūšu iešanas testu

Salīdzinot 6 minūšu iešanas testa rezultātus A, B un C grupas, funkcionālā kapacitāte pacientiem pēc CRT un AVS katetrablācijas (C grupa) tomēr ar laiku uzlabojas vairāk, kas apliecina abu kreisā kambara sienu sinhronitātes uzlabošanu un biventrikulārās stimulācijas ieguvumus, uzlabojot slodzes toleranci. Arī B grupā pastāv ieguvumi, taču tie atšķiras no datiem C grupā. A grupas pacientiem slodzes tolerance bija zemāka, ko var redzēt rādītājos 5.11. attēlā.



5.11. att. 6 minūšu iešanas testa dinamika A, B, C pacientu grupās

## 6. DISKUSIJA

Darba mērķis bija izpētīt sirds resinhronizācijas terapijas (CRT) efektivitāti pret labā kambara galotnes un kambaru augsti septālas lokalizācijas stimulāciju pacientiem ar permanentu PM, mērenu sirds mazspēju, mērenu kreisā kambara sistolisko disfunkciju pēc AVS katetralācijas ilgākā laika posmā.

Kas kopīgs lielākai daļai „*Ablate and Pace*” pieeju analizējošu datu? Pacientu grupas nav lielas, novērojuma ilgums reti pārsniedz 20 mēnešus. Kā lielākos pētījumus varētu minēt: OPSITE pētījums apliecināja būtiskus ieguvumus, samazinot pacientu simptomātiku un funkcionālo stāvokli bez ievērojamas atšķirības starp labā un kreisā kambara stimulāciju, taču šiem pacientiem bija saglabāta kreisā kambara sistoliskā funkcija (30, 32). PAVE pētījums apliecināja „*Ablate and Pace*” + CRT ieguvumus pacientiem ar  $KKIF \leq 45\%$  un/vai SM III pēc NYHA, taču kā galveno trūkumu PAVE pētījumam min fokusēšanos tikai uz Ehokg parametru izmaiņām. Literatūrā nav datu par salīdzinošu analīzi, izmantojot gan remodelācijas parametrus (kā REVERSE, C.Linde un līdzautori, klasiskais CRT pētījums par agrīnu efektivitāti pacientiem ar mērenu SM), gan bioķīmiskos marķierus (31). AVERT-AF un An-Art pētījums (35, 36) vairāk pievērsušies pacientu funkcionālā stāvokļa analīzei salīdzinājumā ar farmakoterapiju, tādējādi joprojām paliek neizskaidrotas plašāka spektra izmaiņas problemātiskajā pacientu grupā, kura neatbilst klasiskajām, vadlīnijās aprakstītajām CRT indikācijām, bet kura ir ar potenciāli augstu smagas SM attīstības risku tālākā slimības gaitā bez adekvātas ārstēšanas (37). 2011. gadā NASPE kongresā (M.Brignole) tika ziņoti rezultāti randomizētā APAF (*Ablate and pace in atrial fibrillation*) pētījumā, kas bija vistuvāk mūsu uzdevumam, taču pētījuma ilgums bija 12-20 mēneši. Tika salīdzināti rezultāti pacientiem ar pastāvīgu priekškambaru mirgošanu pēc AVS katetralācijas ar labā kambara galotnes stimulāciju un biventrikulāro (CRT) stimulāciju. CRT implantācija veikta pacientiem bez tiešām CRT indikācijām ( $QRS < 120\text{ms}$ ,  $EF > 35\%$ , NYHA II-III f.kl.).

Līdz ar to var sacīt, ka nepieciešama izvērsta daudzu datu analīze ilgākā laika posmā līdzīgām pacientu grupām, lai izvērtētu salīdzinošo efektivitāti dažādām pieejām un varētu analizēt metožu priekšrocības un trūkumus.

Lai varētu izvērtēt metožu efektivitāti, vispirms jāsalīdzina ieguvumi un potenciālie zaudējumi, kā arī atšķirīgais visām trim grupām. Pamatojoties uz pacientu grupu sākotnējiem datiem, visām trim (A, B, C) grupām eksistē kopējie ieguvumi:

1. pacienti, kuri bija ar izteiktu simptomātiku (sirdsklauves, elpas trūkums, koronāras sāpes), atzīmē kopējo efektu – izzūd sirdsklauvju simptomi;
2. pamatojoties uz aptauju datiem, šiem pacientiem mazinās nepieciešamība lielās devās lietot hemodinamisku ietekmējošus medikamentus;
3. mazinās potenciālo blakņu risks no bradikardizējošo medikamentu lielu devu lietošanas.

Kopējie zaudējumi ir:

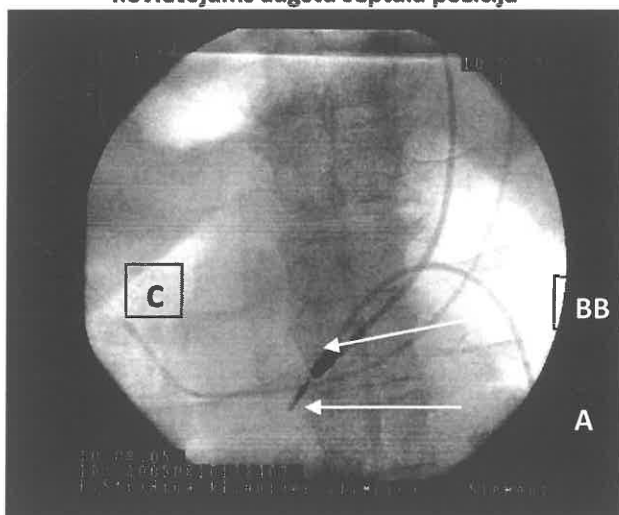
1. RFKA metode pieprasa pastāvīga kardiostimulatora implantāciju, kas daļai pacientu var radīt psiholoģisku diskomfortu;
2. RFKA metodei ir vairākas būtiskas priekšrocības pret frekvences kontroli ar farmakoterapiju, taču tā neatceļ farmakoterapijas lietošanu vispār, to skaitā antiakoagulantus;
3. Daļa pacientu nosacīti ir kardiostimulatora atkarīga, lai gan saglabājas III līmeņa vadītājšūnu ritms ap 35 – 40 reizēm minūtē;
4. RFKA metodes pielietošana gados jaunākiem pacientiem var radīt ne tikai psiholoģiskas problēmas, bet arī sarežģījumus darbavietās. Apgalvojums balstās uz dažām epizodēm novērojuma laikā, kaut gan pēdējo gadu laikā, ņemot vērā intensīvo izglītības darbu un daudzas publikācijas medicīniskajā presē, šie jautājumi vairāk nav īpaši aktuāli;
5. Potenciālais komplikāciju risks. EKS implantācijas un AVS RFKA ir vienas no vismazāk komplikācijas radošajām procedūrām aritmoloģijā ar visaugstāko veiksmīgo manipulāciju skaitu (tuvu 100% – literatūras dati), taču potenciālais risks tomēr pastāv.

Salīdzinot dažādas metodes, vispirms atšķiras procedūru metodika. Ja A grupai un nelielai daļai B grupas pacientu abas procedūras – RFKA un EKS implantācija tika veikta nosacīti vienā etapā, tad C grupas pacientiem un lielākajai daļai B grupas pacientiem to veica 2 etapos. Ieguvumi no divu etapu procedūras ir:

1. Iespēja neveikt RFKA 100% gadījumā, jo, ja pacientam pēc CRT/EKS implantācijas izdodas stabilizēt sirdsdarbības frekvenci ar farmakoterapiju, panākot 85 – 90% stimulāciju, tiek nodrošināta adekvāta frekvences kontrole

- bez AVS destrukcijas (jatroģēnas AV III pakāpes blokādes veidošanas), tiek saglabāta normāla AV vadīšana un pacients nav stimulatora atkarīgs;
2. Pēc CRT/EKS implantācijas elektrodi stabilizējas, 30 dienu laikā stimulācijas sliekšnis ir pastāvīgs, to izkustināšana nav tik vienkārša, kā tas ir veicot abus etapus vienā laikā;
  3. CRT pacientiem ablācijas elektrods RFKA laikā neatrodas stimulācijas elektrodu tiešā tuvumā, tāpēc praktiski līdz 0 ir samazināta iespēja ar siltuma enerģiju (RFKA enerģija) traucēt vadāmību elektroda tiešā tuvumā un radīt spontānu AV blokādi. Šī problēma pastāv pie augstu septālās EKS elektroda lokalizācijas (skat. 6.1. attēlu).

**Labā kambara stimulācija – stimulācijas elektroda  
novietojums augstu septāla pozīcijā**



**6.1. att. Endokardiālo elektrodu novietojums**

6.1. attēls ir rentgenogrāfijas attēls no P.Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas datu bāzes. A – kambara elektrostimulācijas elektrods, lokalizēts augstu septālā pozīcijā. B – katetrablācijas elektrods. C – pagaidu elektrostimulācijas elektrods labā kambara galotnē.

1. Kopējais procedūru ilgums ir īsāks, hospitalizācijas laiki būtiski neatšķiras, līdz ar to ir ekonomisks ieguvums, kas gan ir rēķināms katrā gadījumā individuāli.
2. Līdz minimumam mazinās tādu komplikāciju risks kā sirds tamponāde, ko var izsaukt labā kambara sienas perforācija ar pagaidu EKS elektrodu vai nu transportējot pacientu vai elektrodu mijietekmes rezultātā, kā arī punkcijas



vietu hematomu risks, jo divetapu pieejai otrajā etapā ir nepieciešama viena punkcija (tātad mazāk traumatiska), bet šie pacienti visi ir ar augstu CHADS 2 risku un lieto antikoagulantus.

Atsevišķu analīzi prasa izmaiņas A, B un C grupās, ja palūkojas uz Eho-kg atradni. Sākotnēji visās trīs grupās KKIF uzlabojās, pie kam bez būtiskas atšķirības, B un C grupās izmaiņas bija identiskas, taču ar laiku, pēc 12 mēnešiem, parādījās šķirtne, kas nosliecās uz statistiski ticamu ( $p < 0,05$ ) uzlabošanu C grupā, turpretim B grupā rezultāti pēc agrīnās uzlabošanās sāka pasliktināties un tuvojies A grupas datiem. Atradne korelē ar literatūras datiem, kuri norāda par akūtu efektu pēc „*Ablate and Pace*” pieejas praktiski visiem tahisistoliskas PM pacientiem.

Reducējot tahisistoliju un stabilizējot diastoles laiku, uzlabojas sirds pildīšanās, pieaug sistoliskais un minūtes tilpums. Balstoties uz fizioloģijas principiem (Frenka – Starlinga likums), uzlabojas kontraktilitāte, taču ilgtermiņā parādās sekas TIKMP, kura raksturo patofizioloģiskās izmaiņas ilgstošai, pastāvīgai tahisistoliskai PM. Mazāk šīs izmaiņas raksturīgas pacientiem ar saglabātu sistolisko funkciju, kuriem arī standarta vienelektroda pieeja ar „*Ablate and Pace*” spēj sniegt ievērojamu uzlabošanu ilgākā laika posmā. Līdz šim literatūrā ir aplūkoti un pretstatīti vai nu farmakoterapija pret „*Ablate and Pace*” ilgtermiņā vai labā kambara galotnes stimulācija pret kreisā kambara jeb biventrikulāro stimulāciju īsā laika periodā (līdz 6 mēnešiem), tāpēc šis darbs ļauj apstiprināt jau vairākos kongresos izskanējušās tēzes par biventrikulāro stimulāciju kā izvēles metodi pie jebkuras sistoliskās disfunkcijas pacientiem, kuriem paredzēta „*Ablate and Pace*” ārstēšanas taktika. Šos datus palīdz objektivizēt gan QRS intervāls kā dissinchronijas marķieris, gan nātrijurētiskā peptīda līmenis, kurš pārlicinoši apstiprina CRT pārsvaru un priekšrocības, izvēloties „*Ablate and Pace*” pieeju.

## 7. SECINĀJUMI

1. Sirds resinhronizācijas tehnika un augstas septālas lokalizācijas kambaru stimulācija salīdzinājumā ar labā kambara galotnes stimulāciju ir daudz fizioloģiskākas sirdsdarbības frekvences stabilizācijas metodes pacientiem ar pastāvīgu PM un sirds mazspēju pēc AVS katetrablācijas.
2. Sirds resinhronizācijas metode ne tikai uzlabo kreisā kambara funkciju, bet arī veicina atgriezeniskās remodelācijas procesus, kam ir būtiska nozīme ilgtermiņa sirds mazspējas ārstēšanā. Metode neietekmē kreisā priekškambara izmēru izmaiņas.
3. Gan biventrikulārā (CRT), gan augstu-septālā kambaru stimulācija ir drošas un efektīvas metodes, veicina pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanos un samazina sirds mazspējas attīstību.
4. Sirds resinhronizācijas metode ir pārāka par citām, šobrīd zināmām pastāvīgās elektrokardiostimulācijas metodēm, ja ilgtermiņā ir nepieciešama pastāvīga sirds kambaru stimulācija.
5. „*Ablate and Pace*” stratēģija ir pielietojama pacientiem ar pastāvīgu PM, kur sirdsdarbības frekvenci neizdodas kontrolēt ar medikamentiem. Tā neaizvieto medikamentus, bet papildina tos nepieciešamības gadījumā. Metode statistiski nozīmīgi samazina neatliekamo hospitalizāciju un vispārējo hospitalizāciju skaitu sakarā ar kardioloģiskām un jo īpaši sirds ritma traucējumu un sirds mazspējas problēmām, mazina diennaktī lietoto medikamentu daudzumu.

## 8. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

A/V savienojuma radiofrekvētā katetablācija ar sekojošu CRT implantāciju ir pielietojama kā izvēles metode:

1. Pacientiem ar farmakoterapijai nepakļāvīgu, pastāvīgu tahisistolisku priekškambaru mirgošanu, kuras frekvences kontroli nav iespējams nodrošināt ar farmakoloģiskiem līdzekļiem;
2. Pacientiem ar tahi-bradisistolisku, bet augsti simptomātisku pastāvīgu priekškambaru mirgošanu, kur galvenais ārstēšanas mērķis ir simptomātikas kontrole;
3. Pacientiem ar izteiktu kreisā kambara dilatāciju un starpkambaru dissinhroniju pie nosacījuma, ka prevalē tahisistoliska priekškambaru mirgošana un farmakoterapija sniedz tikai niecīgu efektu;
4. Pacientiem ar pastāvīgu, tahisistolisku, farmakoloģiski nekontrolējamu priekškambaru mirgošanu, kuriem ir nepilnas pakāpes vadīšanas traucējumi pa kādu no Hisa kūlīša zariem vai pilna Hisa kūlīša kreisās kājiņas blokāde, vai intraventrikulāriem vadīšanas traucējumiem, vadoties no literatūras datiem un pētījuma laikā iegūtās klīniskās pieredzes.

## 9. PUBLIKĀCIJAS PAR ZINĀTNISKO TĒMU

1. Kalejs O, Jubele K, Vikmane M, Sipacevs P, Nesterovics N, Lejnieks A. // Intrahospital arrhythmias – who are we now and what we can doing? Proceedings of the Latvian Academy of sciences. 2008. vol 62, number 4/5 (4 international congress of anesthesiology and intensive care) S71 – S76.
2. Kalejs O, Nesterovics N, Blumbergs M, Ansabergs J, Sakne S, Stabulniece M, Vikmane M, Lejnieks A.// Effectiveness of Radiofrequency catheter Ablation on Atrioventricular Junction in Patients with permanent Atrial Fibrillation : Results of Follow – up 72 months. Collections of Scientific Papers, Riga Stradins University 2009. 5 – 17.
3. Nesterovičs N, Kalējs O, Kamzola G, Blumbergs M, Vikmane M, Jubele K, Zabunova M, Lejnieks A, Ērglis A. Sirds kambaru elektrostimulācijas metožu salīdzinošā efektivitāte pacientiem ar sirds mazspēju un pastāvīgu ātriju fibrilāciju pēc radiofrekvences katetrablācijas // RSU 2010. gada zinātniskās konferences izdevums. 2010. RSU 85.
4. Nesterovičs N, Kalējs O, Blumbergs M, Vikmane M, Kamzola G, Zabunova M, Strēlnieks A, Lejnieks A. Dažādu sirds kambaru elektrostimulācijas metožu salīdzinošā efektivitāte pacientiem ar sirds mazspēju un pastāvīgu ātriju fibrilāciju // Zinātniskie Raksti RSU 2010 (146-164).
5. Kalejs O, Jirgensons J, Nesterovics N, Blumbergs M, Ansabergs J, Sakne S, Sauka M, Vikmane M. Effectiveness of high – septal Right Ventricular Pacing in Patients with Permanent Atrial Fibrillation after AV Node Ablation. // 4th MESPE Congress – materials p.8.
6. Kalejs O, Jirgensons J, Nesterovics N, Blumbergs M, Sakne S, Vikmane M, Sauka M, Ansabergs J. Effectiveness of high-septal right ventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation after AV node ablation // 2st Ann ECAS Congress, Marseille, 2006. Abstr. Book pp. 48.
7. Nesterovics N, Blumbergs M, Sipacevs P, Sauka M, Jirgensons J, Kalejs O. Comparison of effectiveness of different right ventricular pacing sites in patients with permanent atrial fibrillation after av node ABLATION. // Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiolazione. 2006. Vol 9 December No 4, 109.

8. Nesterovics N, Blumbergs M, Sipacevs P, Sauka M, Jirgensons J, Kalejs O. Comparison of effectiveness of different right ventricular pacing sites in patients with permanent atrial fibrillation after av node ablation. // *Europace* 2007.
9. Nesterovics N, Blumbergs M, Sipacevs P, Sauka M, Jirgensons J, Kalejs O. Comparison of effectiveness of different right ventricular pacing sites in patients with permanent atrial fibrillation after av node ablation. // *Europace* 2007. suppl. 4, No 10, 58.
10. Nesterovics N, Blumbergs M, Jubele K, Vikmane M, Kamzola G, Stabulniece M, Sipacevs P, Lismane L, Kalejs O, Lejnieks A. Effectiveness of different right ventricular pacing sites after av node ablation in permanent atrial fibrillation. // *ICE 2008*. (in *Dead Sea 2008* edt.), Telaviv, Israel. p. 117.
11. Nesterovics N, Kalejs O, Lacis R, Blumbergs M, Kamzola G, Jubele K, Sipacevs P, Vikmane M, Sakne S, Ansabergs J. Effectiveness of different right ventricular pacing sites after av node ablation in permanent atrial fibrillation. // 2008. (in 4th Asia – Pacific atrial fibrillation symposium APAFS book) 195.
12. Kalejs O, Nesterovičs N, Kamzola G, Blumbergs M, Stabulniece M, Jubele K, Vikmane M, Ansabergs J, Erglis A. The comparative effectiveness of different pacing methods for patients with heart failure and atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation // *Cardiology* 2009. vol 113, S1 p 67-68.
13. Nesterovičs N, Kalejs O, Kamzola G, Blumbergs M, Stabulniece M, Jubele K, Sipacovs P, Vikmane M, Erglis A. The comparative effectiveness of different pacing methods for patients with heart failure and atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation.// *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2009 vol 20, suppl.1, p S47-48.
14. Kalejs O, Nesterovics N, Blumbergs M, Kamzola G, Stabulniece M, Jubele K, Sipacevs P, Vikmane M, Lejnieks A. Different Pacing Methods for Patients with Heart Failure and Atrial Fibrillation after Radiofrequency Catheter Ablation // in: 10th International Dead Sea Symposium on Cardiac Arrhythmias and Device Therapy, 2010 vol 1 p 76.
15. Kalejs O, Nesterovics N, Lacis R, Kamzola G, Jubele K, Zabunova M, Vikmane M, Lejnieks A. The comparative effectiveness of different pacing sites for patients with heart failure and atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. // 2010. (in 5th Asia – Pacific atrial fibrillation symposium APAFS).

16. Kalejs O, Nesterovics N, Blumbergs M, Kamzola G, Jubele K, Zabunova M, Vikmane M, Strelnieks A, Lejnieks A. The comparison of different ventricular pacing sites for patients with heart failure and atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation // Seminars in Cardiovascular Diseases 2011 (in press).

## 10. LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Wyse D G, Gersh B J. Atrial Fibrillation: A Perspective: Thinking Inside and Outside the Box. *Circulation*, June 29, 2004; 109(25): 3089 – 3095.
2. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-1833.
3. Van Gelder I C, Hagens V E, Bosker H A, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834-1840.
4. Benjamin E J, Levy D, Vaziri S M, D'Agostino R B, Belanger A J, Wolf P A. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
5. Feinberg W M, Blackshear J L, Laupacis A, Kronmal R, Hart R G. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155:469-473.
6. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342:913-920.
7. Crijns H J, Van Gelder I C, Van Gilst W H, Hillege H, Gosselink A M, Lie K I. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991; 68:335-341.
8. Page R L, Wilkinson W E, Clair W K, McCarthy E A, Pritchett E L C. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 89: 224-227.
9. Fetsch T, Engberding R, Koch H P, et al. How reliable are symptoms for detection of atrial fibrillation in clinical routine? Results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2002; 4: Suppl: 662-662. abstract.
10. Benjamin E J, Wolf P A, D'Agostino R B, Silbershatz H, Kannel W B, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
11. Benton R E, Sale M, Flockhart D A, Woosley R L. Greater quinidine-induced QTc interval prolongation in women. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 413-418.
12. Makkar R R, Fromm B S, Steinman R T, Meissner M D, Lehmann M H. Female gender as a risk factor for torsade's de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590-2597.

13. Hart R G, Pearce L A, McBride R, Rothbart R M, Asinger R W. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke* 1999; 30: 1223-1229.
14. Reiffel J A. Impact of structural heart disease on the selection of class III antiarrhythmic for the prevention of atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J* 1998; 135: 551-556.
15. Singh S, Zoble R G, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000; 102: 2385-2390.
16. Fuster V, Ryden L E, Asinger R W, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104: 2118-2150.
17. Allessie M A, Boyden P A, Camm A J, et al. Pathophysiology and pre-vention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 103: 769 –777.
18. Kalējs O, Lācis R, Jirgensons J u.c., Atrioventrikulārā savienojuma radiofrekvētā katetrablācija pēc mitrālās vārstules protezēšanas – pirmie attālie rezultāti // *Zinātniskie Raksti*, 2000. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas – Rīga, AML/RSU, 2001. 70.-76. lpp.
19. Kalējs O, Jirgensons J, Bormane E. Dzīves kvalitātes problēma pacientiem ar ātriju fibrilāciju // *Latvijas Ārstu Žurnāls* 2000. 10, 7.-11.lpp.
20. Kalejs O, Lacis R, Jirgensons J, Ansabergs J, Blumbergs M, Nesterovics N, Sauka M, Sakne S, Vikmane M. Long – term (18 – 24 months) results after catheter ablation in patients with drug refractory atrial fibrillation in Latvia. // *Progress in Biomedical Research*, Germany, Erlangen. 2002. pp. 144 – 151.
21. Kalejs O, Lacis R, Jirgensons J, et al. AV Junction Catheter Ablation in Patients with chronical atrial fibrillation after MV replacement // *Sixth International Workshop of Cardiac Arrhythmias*. Cardiac Arrhythmias, Springer, Italy, Venice 1999. 10. pp. 19.
22. Kalējs O, Lācis R, Avots A, Porīte N, Strazdiņš U, Strīķe E, Volkolakovs J, Sakne S. Dažādu pieeju efektivitāte ātriju fibrilācijas ārstēšanā ar katetrablācijas metodi mitrālās vārstules ķirurģijā. // *Zinātniskie Raksti*, Latvijas Medicīnas akadēmija/ Rīgas Stradiņa Universitāte, 2002. 54. – 62.lpp.



23. Lacis R, Kalejs O, Kalnins U, et al, Biatrial approach in electrosurgical treatment on atrial fibrillation by mitral valve replacement. // *Cardiovasc Surg*, 2001. Vol.9. 2. suppl. pp.13-14.
24. Kalejs O, Lacis R, Strazdins U, Porite N, Avots A, Strike E, Volkolakovs J. Radiofrequency Ablation in Treatment of Atrial Arrhythmias in Valvular Surgery // in *Clinical Pacing and Electrophysiology 2003.: Monduzzi Editoriale*/p.143 – 147.
25. Fuster V, Rydén L E, Cannom D S, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-e354. Erratum, *Circulation* 2007; 116(6):e138.
26. Burstein B, Nattel S. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: pp. 802-809.
27. Jirgensons J, Kalējs O, Aritmijas. Grāmatā „Klīniskā Medicīna” A.Lejnieka redakcijā. Nacionālais Apgāds, Rīga, Latvija; 2010.
28. Kalejs O, Nesterovics N, Kamzola G, Blumbergs M, Stabulniece M, Jubele K, Vikmane M, Ansabergs J, Erglis A. The comparative effectiveness of different pacing methods for patients with heart failure and atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation // *Cardiology* 2009. vol 113, S1 p 67-68.
29. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Garrigue S, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*; 2001. 344:873–80.
30. Abraham W T, Fisher W G, Smith A L, Delurgio D B, Leon A R, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*; 2002. 346:1845–53.
31. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*; 2002. 39:2026–33.
32. Bristow M R, Saxon L A, Boehmer J, Krueger S, Kass D A, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*; 2004. 350: 2140–2150.
33. Cleland J G F, Daubert J C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*; 2005. 352:1539–1549.

34. Swedberg K, Cleland J G F, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*; 2005. 26:1115–1140.
35. Vardas P E, Auricchio A, Blanc J J, Daubert J C, Drexler H, Ector H, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*; 2007. 28: 2256–2295.
36. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, Lamp B, Klersy C, Curnis A, et al. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*; 2007. 99: 232–238.
37. Epstein A E, DiMarco J P, Ellenbogen K A, Estes N A, Freedman R A, Gettes L S, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Writing committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*; 2008. 117: e 350–408.
38. Steinberg J S. Desperately seeking a randomized clinical trial of resynchronization therapy for patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*; 2006. 48: 744–746.
39. Kamath G S, Cotiga D, Koneru J N, Arshad A, Pierce W, Aziz E, et al. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of non-responders following cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*; 2009. 53: 1050–1055.
40. Ueng K C, Tsai T P, Tsai C F, Wu D J, Lin C S, Lee S H, et al. Acute and long-term effects of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker in symptomatic patients with chronic lone atrial fibrillation and normal ventricular response. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 2001. 12:303–309.
41. Bardy G H, Lee K L, Mark D B, Poole J E, Packer D L, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*; 2005. 352: 225–237.
42. Lau C P, Jiang Z Y, Tang M O. Efficacy of ventricular rate stabilization by right ventricular pacing during atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*; 1998. 21: 542–548.
43. Simpson C S, Yee R, Lee J K, Braney M, Klein G J, Krahn A D, et al. Safety and feasibility of a novel rate-smoothed ventricular pacing algorithm for atrial fibrillation. *Am Heart J*; 2001. 142: 294–300.

44. Kerr A J, Williams M J A, Stewart R A H. Ventricular rate and beat-to-beat variation of stroke volume in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*; 2001. 87:1116–1119.
45. Ciaramitaro C, Sgarito G, Solimene F, Maglia G, Vicentini A, Di Donato G, et al. Role of rate control and regularization through pacing in patients with chronic atrial fibrillation and preserved ventricular function: The VRR study. *Pacing Clin Electrophysiol*; 2006. 29:866–874.
46. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, 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.
47. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, 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.
48. Khadjooi K, Foley P W, Chalil S, Anthony J, Smith R E A, Frenneaux M P, et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart*; 2008. 94:879–883.
49. Gasparini M, Regoli F. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart*; 2009. 95:83. author reply 83–84.
50. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Musso G, Mureddu R, Bottoni N, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation*; 1998. 98: 953–960.
51. Natale A, Zimmerman L, Tomassoni G, Newby K, Leonelli F, Fanelli R, et al. AV node ablation and pacemaker implantation after withdrawal of effective rate-control medications for chronic atrial fibrillation: effect on quality of life and exercise performance. *Pacing Clin Electrophysiol*; 1999. 22:1634–1639.
52. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall A J, Ritter P, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*; 2002. 23:1780–1787.
53. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*; 2002. 40: 111–118.
54. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, Alboni P, Raviele A, Sutton R, et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*; 2005. 26:712–722.

55. Doshi R N, Daoud E G, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan M H, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (The PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*; 2005. 16:1160–1165.
56. Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clementy J. Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a prospective hemodynamic study. *Card Electrophysiol Rev*; 2003. 7:315–324.
57. Puggioni E, Brignole M, Gammage M, Soldati E, Bongiorni M G, Simantirakis E N, 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.
58. Hay I, Melenovsky V, Fetters B J, Judge D P, Kramer A, Spinelli J, 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: 3404–3410.
59. Hamdan M H, Freedman R A, Gilbert E M, DiMarco J P, Ellenbogen K A, Page R L. Atrioventricular junction ablation followed by resynchronization therapy in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation (AVERT-AF) study design. *Pacing Clin Electrophysiol*; 2006. 29:1081–1088.
60. Sticherling C. Atrioventricular (AV) node ablation in cardiac resynchronization therapy. [www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Atrioventricular+%28AV%29+node+ablation+in+cardiac+resynchronization+therapy](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Atrioventricular+%28AV%29+node+ablation+in+cardiac+resynchronization+therapy).
61. Koplan B A, Kaplan A J, Weiner S, et al. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009. 53: 361-362.
62. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Thompson A, Gudnason V, Ray K K, Danesh J. B-Type Natriuretic Peptides and Cardiovascular Risk: Systematic Review and Meta-Analysis of 40 Prospective Studies. *Circulation*; 2009. 120; 2177-2187.
63. Van Gelder I C, Groenveld H F, Crijns H G J M, et al. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. RACE II trial. *NEJM*; 2010. 361: (10.1056/NEJMoa100); 1337.
64. Kannel W B, Wolf P A, Benjamin E J, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*; 1998. 82:2N–9N.
65. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz G Z, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*; 1997. 336: 905–911.
66. Gallagher M G, Camm A J. Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*; 1997. 20: 1603–1605.

67. Sugiura T, Iwasaka T, Ogawa A, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*; 1985. 56: 27–29.
68. Goldberg R J, Seeley D, Becker R C, et al. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J*; 1990.119: 996–1001.
69. Frost L, Molgaard H, Christiansen E H, et al. Atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery: epidemiology, risk factors and preventive trials. *Int J Cardiol*; 1992. 36: 253–261.
70. Lip G Y, Beevers D G. ABCs of atrial fibrillation: history, epidemiology and important of atrial fibrillation (published erratum appears in. *BMJ*; 1996. 6; 312:49). *BMJ*; 1995. 311: 1361–1363.
71. Horstkotte D. Arrhythmias in the natural history of mitral stenosis. *Acta Cardiol*; 1992. 47: 105–113.
72. Garrey S, Moe G, Lewis T, et al. Electrophysiological mechanisms in patients with paroxysmal atrial fibrillation// *J Cardiovasc Electrophysiol*; 1992. 2: 1014-1019.
73. Khairy P, Nattel S, New insights into the mechanisms and management of atrial fibrillation. *Can. Med. Assoc. J.*, October 29, 2002; 167(9): 1012 - 1020.
74. Gow R M. Atrial fibrillation and flutter in children and in young adults with congenital heart disease. *Can J Cardiol*; 1996. 12: 45A–48A.
75. Coumel P. Role of the autonomic nervous system in paroxysmal atrial fibrillation. In: Touboul P, Walso AL, eds. *Atrial Arrhythmias: Current Concepts and Management*. St Louis, Mo: Mosby-Year Book; 1990. 248–261.
76. Huang J L, Wen Z C, Lee W L, et al. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*; 1998. 66: 275–283.
77. Murgatroyd F D, Gibson S M., Baiyan X, et al. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*; 1999. 99: 2765–2770.
78. Cranefield P, Aronson R. *Cardiac Arrhythmias: The Role of Triggered Activity and Other Mechanisms*. New York, NY: Futura; 1988.
79. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah D C, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*; 1998. 339: 659–666.
80. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah D C, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*; 2000. 101: 1409–1417.
81. Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*; 2000. 101: 194–199.
82. Chen J, Mandapati R, Berenfeld O, et al. High-frequency periodic sources underlie ventricular fibrillation in the isolated rabbit heart. *Circ Res*; 2000. 86: 86–93.

83. Lloyd-Jones D M, Wang T J, Leip E, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. *Circulation*; 2004. 110: 1042-1046.
84. Van Wagoner D R. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*; 2003. 26: 1572-1575.
85. Ruo B, Capra A M, Jensvold N G, Go A S. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. *J Am Coll Cardiol*; 2004. 43: 429-435.
86. Stewart S, Hart C L, Hole D J, McMurray J J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*; 2002. 113: 359-364.
87. Burashnikov A, Antzelevitch C, Reinduction of Atrial Fibrillation Immediately After Termination of the Arrhythmia Is Mediated by Late Phase 3 Early Afterdepolarization-Induced Triggered Activity. *Circulation*, May 13, 2003; 107 (18): 2355 – 2360.
88. Smith G L, Masoudi F A, Vaccarino V, et al. Outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol*; 2003. 41: 1510 –1518.
89. Redfield M M, Kay G N, Jenkins L S, et al. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc*; 2000. 75: 790 –795.
90. Steinberg J S, Sadaniantz A, Kron J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Trial. *Circulation*; 2004. 109: 1973–1980.
91. John M R, Michaud G. Atrial Fibrillation: Nonpharmacologic Therapies Coming of Age. *Chest*, June 1, 2004. 125(6): 1977 – 1979.
92. Scheinman M M, Huang S. The NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol*; 2000.1998: 23: 1020–1028.
93. Scheinman M M, Morady F. Nonpharmacological Approaches to Atrial Fibrillation. *Circulation*; 2001. 103: 2120 – 2130.
94. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, Kottkamp H, Dhein S. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*, April 1, 2004. 90(4): 400 – 405.
95. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*; 2004. 109: 327–334.
96. HRS (The Heart Rhythm Society) Task Force for Electrical Cardioversion, 2005. HRS recommendations.

97. Levy S, Camm A J, Saksena S, et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation: a collaborative project of the Working Groups on Arrhythmias and Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 2003. 14: 443–445.
98. Cabo C, Pertsov A M, Baxter W T, et al. Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. *Circ Res*; 1994. 75: 1014–1028.
99. Rohr S, Kucera J P, Fast V G, et al. Paradoxical improvement of impulse conduction in cardiac tissue by partial cellular uncoupling. *Science*; 1997. 275: 841–844.
100. Gray R A, Pertsov A M, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature*; 1998. 392: 75–78.
101. Schuessler R B, Kawamoto T, Hand D E, et al. Simultaneous epicardial and endocardial activation sequence mapping in the isolated canine right atrium. *Circulation*; 1993. 88: 250–263.
102. Hobbs W J, Van Gelder I C, Fitzpatrick A P, et al. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 1999. 10: 866–870.
103. Wijffels M C E F, Kirchhof C J H J, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake, chronically instrumented goats. *Circulation*; 1995. 92: 1954–1968.
104. Garratt C J, Duytschaever M, Killian M, et al. Repetitive electrical remodeling by paroxysms of atrial fibrillation in the goat: no cumulative effect on inducibility or stability of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 1999. 10: 1101–1108.
105. Elvan A, Wylie K, Zipes D P. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs: electrophysiological remodeling. *Circulation*; 1996. 94: 2953–2960.
106. Lee S H, Lin F Y, Yu W C, et al. Regional differences in the recovery course of tachycardia-induced changes of atrial electrophysiological properties. *Circulation*; 1999. 99: 1255–1264.
107. Timmermans C, Rodriguez L M, Smeets J L, et al. Immediate reinitiation of atrial fibrillation following internal atrial defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 1998. 9: 122–128.
108. Yu W C, Lee S H, Tai C T, et al. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res*; 1999. 42: 470–476.
109. Legato M J. Ultrastructure of the atrial, ventricular, and Purkinje cell, with special reference to the genesis of arrhythmias. *Circulation*; 1973. 47: 178–189.

110. Li D, Farih S, Leung T K, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*; 1999. 100: 87–95.
111. Legato M J, Bull M B, Ferrer M I. Atrial ultrastructure in patients with fixed intra-atrial block. *Chest*; 1974. 65: 252–261.
112. Franz M R. Mechano-electrical feedback. *Cardiovasc Res*; 2000. 45: 263–266.
113. Meghji P, Nazir S A, Dick D J, et al. Regional workload induced changes in electrophysiology and immediate early gene expression in intact in situ porcine heart. *J Mol Cell Cardiol*; 1997. 29: 3147–3155.
114. Sadoshima J, Izumo S. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol*; 1997. 59: 551–571.
115. Lader A S, Kwiatkowski D J, Cantiello H F. Role of gelsolin in the actin filament regulation of cardiac L-type calcium channels. *Am J Physiol*; 1999. 277: C1277–C1283.
116. Satoh T, Zipes D P. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 1996. 7: 833–842.
117. Stilli D, Aimi B, Sgoifo A, et al. Dependence of temporal variability of ventricular recovery on myocardial fibrosis: role of mechanoelectric feedback? *Cardiovasc Res*; 1998. 37: 58–65.
118. Kamkin A, Kiseleva I, Wagner K D, et al. Mechanically induced potentials in fibroblasts from human right atrium. *Exp Physiol*; 1999. 84: 347–356.
119. Rook M B, Van Ginneken A C, DeJonge B, et al. Differences in gap junction channels between cardiac myocytes, fibroblasts, and heterologous pairs. *Am J Physiol*; 1992. 263: C959–C977.
120. De Bakker J M T, Van Capelle F J L, Janse M J, et al. Slow conduction in the infarcted human heart: zigzag course of activation. *Circulation*; 1993. 88: 915–926.
121. Kucera J P, Kléber A G, Rohr S. Slow conduction in cardiac tissue, II: effects of branching tissue geometry. *Circ Res*; 1998. 83: 795–805.
122. Spach M S, Josephson M E. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 1994. 5: 182–209.
123. Shaw R M, Rudy Y. Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue. Roles of the sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling. *Circ Res*; 1997. 81: 727–741.
124. Girouard S D, Pastore J M, Laurita K R, et al. Optical mapping in a new Guinea pig model of ventricular tachycardia reveals mechanisms for multiple wavelengths in a single reentrant circuit. *Circulation*; 1996. 93: 603–613.
125. Pedersen O D, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*; 1999. 100: 376–380.



126. Crijns H J, van den Berg M P, Van Gelder I C, et al. Management of atrial fibrillation in the setting of heart failure. *Eur Heart J*; 1997. 18: C45–C49.
127. Tieleman R G, DeLangen C, Van Gelder IC, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation*; 1997. 95: 1945–1953.
128. Scheinman M M, Morady F, Hess D S, et al. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA*; 1982. 248: 851–855.
129. Morady F, Calkins H, Langberg J J, et al. A prospective randomized comparison of direct current and radiofrequency ablation of the atrioventricular junction. *J Am Coll Cardiol*; 1993. 21: 102–109.
130. Kay G N, Ellenbogen K A, Giudici M, et al. The ablate and pace trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*; 1998. 2: 121–135.
131. Wood M A, Brown-Mahoney C, Kay G N, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation*; 2000. 101: 1138–1144.
132. Williamson B D, Man C K, Daoud E, et al. Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation. *N Engl J Med*; 1994. 331: 910–917.
133. Feld G K, Fleck R P, Fujimura O, et al. Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medical refractory atrial fibrillation. *Circulation*; 1994. 90: 2299–2307.
134. Della Bella P, Carbucicchio C, Tondo C, et al. Modulation of atrioventricular conduction by ablation of the "slow" atrioventricular node pathway in patients with drug-refractory atrial fibrillation or flutter. *J Am Coll Cardiol*; 1995. 25: 39–46.
135. Coumel P, Friocourt P, Mugica J, et al. Long-term prevention of vagal atrial arrhythmias by atrial pacing at 90/minute: experience with 6 cases. *Pacing Clin Electrophysiol*; 1983. 6: 552–560.
136. Andersen H R, Nielsen J C, Thomsen P E, et al. Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet*; 1997. 350: 1210–1216.
137. Gillis A M, Kerr C R. Whither physiologic pacing? Implications of CTOPP. *Pacing Clin Electrophysiol*; 2000. 23:1193–1196.
138. Gillis A M, Wyse D G, Connolly S J, et al. Atrial pacing periblation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*; 1999. 99: 2553–2558.
139. Levy T, Walker S, Rochelle J, et al. Evaluation of biatrial pacing, right atrial pacing, and no pacing in patients with drug refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol*; 1999. 84: 426–429.

140. Friedman P A, Hill M R S, Hammill S C, et al. Randomized prospective pilot study of long-term dual-site atrial pacing for prevention of atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc*; 1998. 73: 848–854.
141. Cox J L, Boineau J P, Schuessler R B, et al. Five year experience with the Maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*; 1993. 56: 814–824.
142. Handa N, Schaff H V, Morris J J, et al. Outcome of valve repair and the Cox maze procedure for mitral regurgitation and associated atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 1999. 118:628–635.
143. Mc Carthy P M, Gillinov A M, Castle L, et al. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*; 2000. 12:25–29.
144. Sie H T, Beukema W H, Elvan A, Misier A R R, Long-Term Results of Irrigated Radiofrequency Modified Maze Procedure in 200 Patients With Concomitant Cardiac Surgery: Six Years' Experience *Ann Thorac Surg*; 2004. 77:512–517.
145. Cox J L, Ad N, Palazzo T, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*; 2000. 12:15–19.
146. Jessurun E R, van Hemel N M, Defauw J A, et al. Results of maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*; 2000. 101: 1559–1567.
147. Gaita F, Gallotti R, Calo L, et al. Limited posterior left atrial cryoablation in patients with chronic atrial fibrillation undergoing valvular heart surgery. *J Am Coll Cardiol*; 2000. 36: 159–166.
148. Melo J, Adragao P, Neves J, et al. Surgery for atrial fibrillation using radiofrequency catheter ablation: assessment of results at 1 year. *Eur J Cardiothorac Surg*; 1999. 15: 851–855.
149. Jais P, Haissaguerre M, Shah D C, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*; 1997. 95: 572–576.
150. Tse H F, Lau C P, Kou W, et al. Prevalence and significance of exit block during arrhythmias arising in pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 2000. 11: 379–386.
151. Shah D C, Haissaguerre M, Jais P. Catheter ablation of pulmonary vein foci for atrial fibrillation. *Thorac Cardiovasc Surg*; 1999. 47(suppl): 352–356.
152. Blom N A, Gittenberger de Groot A C, De Ruiter M C, et al. Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation*; 1999. 99: 800–806.
153. Cappato R, Negroni S, Pecora D, et al. Prospective assessment of late conduction across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation*; 2003. 108: 1599–1604.
154. Zhang Y, Azgalev T N, Ventricular rate control during atrial fibrillation and AV node modifications; past, present, and Future. *PACE*; 2004. Vol. 27: 382-393.

155. Savelieva I A, Camm A J. Silent atrial fibrillation -- another Pandora's box. *Pacing Clin Electrophysiol*; 2000. 23:145-148.
156. Saksena S, Domanski M, Benjamin E J, et al. Report of the NASPE/NHLBI Round Table on future research directions in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*; 2001. 5: 345-364.
157. Hsu L F, Jaïs P, Sanders P, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*; 2004. 351: 2373-2383.
158. Zhang Y, Mowrey K A, Zhuang S, et al. Optimal ventricular rate slowing during atrial fibrillation by feedback AV nodal-selective vagal stimulation. *Am J physiol*; 2002. 282: H1102-H1110.
159. Wyse D G. Rhythm versus rate control trials in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 2003. 14(suppl): S35-S39.
160. Farshi R, Kistner D, Sarma J S, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: A crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol*; 1999. 33: 304-310.
161. Deedwania P C, Singh B N, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). *Circulation*; 1998. 98: 2574-2579.
162. 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. 13: 399-405.
163. Lerman B B, Ellenbogen K A, Kadish A, et al. Electrophysiological effects of a novel selective adenosine A1 agonist (CVT-510) on atrioventricular nodal conduction in humans. *J Cardiovascular Pharmacol Ther*; 2001. 6: 237-245.
164. Ozcan C, Jahangir A, Friedman P A, et al. Significant effects of atrioventricular node ablation and pacemaker implantation on left ventricular function and long-term survival in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*; 2003. 92: 33-37.
165. Daoud E G, Weiss R, Bahu M, et al. Effect of irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol*; 1996. 78: 1433-1436.
166. Levy T, Walker S, Mason M, et al. Importance of rate control or rate regulation for improving exercise capacity and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation and normal left ventricular function: a randomized controlled study. *Heart*; 2001. Feb; 85(2): 171-178.

167. Szili-Torok T, Kimman G P, Theuns D, et al. Deterioration of left ventricular function following atrioventricular node ablation and right ventricular apical pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Europace*; 2002. Jan; 4(1): 61-65.
168. Ozcan C, Jahangir A, Friedman P A, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*; 2001. 344: 1043-1051.
169. Weerasooriya R, Davis M, Powekl A, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol*; 2003 May 21; 41(10): 1697-1702.
170. Kunze K P, Schluter M, Geiger M, et al. Modulation of atrioventricular nodal conduction using radiofrequency current. *Am J Cardiol*; 1988. 61: 657-658.
171. Della Bella P, Carbuciccio C, Tondo C, et al. Modulation of atrioventricular conduction by ablation of the "slow" atrioventricular pathway in patients with drug-refractory atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol*; 1995. 25: 39-46.
172. D' Arsonval M. Action physiologique des courants alternatifs. *Comp Rend Soc Biol*; 1891. 43: 283-287.
173. McLean A. The Bovie electrosurgical current generator. *Arch Surg*; 1929. 18: 1863-1870.
174. Sweet W H, Mark V H. Unipolar anodal electrolyte lesions in the brain of man and cat: report of 5 human cases with electrically produced bulbar or mesencephalic tractotomies. *Arch Neurol Psychiatry*; 1953. 70: 224-234.
175. Cosman B J, Cosman E R. *Guide to Radiofrequency lesion Generation in Neurosurgery*. Burlington, MA: Radionics, Inc, 1974. Radionics Procedure Technique Series Monographs.
176. Brodkey J S, Miyazaki Y, Ervin F R, et al. Reversible heat lesions with radiofrequency current: a method of stereotactic localization. *J Neurosurg*; 1964. 21: 49-53.
177. Fox J L. Experimental relationship of radiofrequency electrical current and lesion size for application to percutaneous cordotomy. *J Neurosurg*; 1970. 33: 412-421.
178. Alberts W W, Wright E W, Feinstein, et al. Sensory responses elicited by subcortical high frequency electrical stimulation in man. *J Neurosurg*; 1972. 36: 80-82.
179. Organ L W. Electrophysiological principles of radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol*; 1976. 39: 69-76.
180. Cosman E R, Nashold B S, Ovumann-Levitt J. Theoretical aspects of radiofrequency lesions in the dorsal root entry zone. *Neurosurgery*; 1984. 15: 945-950.
181. Dickson J A, Calderwood S K. Temperature range and selective sensitivity of tumors to hyperthermia: a critical review. *Ann N Y Acad Sci*; 1980. 335: 180-205.
182. Pawl P P. Percutaneous radiofrequency electrocoagulation in the control of chronic pain. *Surg Clin North Am*; 1975. 55: 167-179.

183. Huang S K, Jordan N, Graham A, et al. Closed-chest catheter desiccation of atrioventricular junction using radiofrequency energy-a new method of catheter ablation [abstract]. *Circulation*; 1985. 72 (suppl 3): III389.
184. Huang S K, Bharati S, Graham A R, et al. Closed-chest catheter desiccation of the atrioventricular junction using radiofrequency energy: a new method of catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*; 1987. 9: 349-358.
185. Gonzalez R, Scheinman M M, Margaretten W, et al. Closed-chest electrocatheter technique for His bundle ablation in dogs. *Am J Physiol*; 1980. 241: H279-282.
186. Huang S K, Wilber D J. *Fundamental Aspects of Radiofrequency Energy Applications/ in: Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias. Second edition. Futura Pbl; 2000. 3-115.*
187. Gallagher J J, Severson R M, Kasell J M, et al. Catheter technique for closedchest ablation of the atrioventricular conduction system: a therapeutic alternative for the treatment of refractory supraventricular tachycardia. *N Engl J Med*; 1982. 306: 194-200.
188. Narula O S, Bharati S, Chan M C, et al. Microtransection of the His bundle with laser radiation through a percutaneous catheter: correlations of histologic and electrophysiological data. *Am J Cardiol*; 1984. 54: 186-192.
189. Ring M E, Huang S K S, Graham A R, et al. Catheter ablation of the ventricular septum with radiofrequency energy. *Am Heart J*; 1989. 117: 1233-1240.
190. Haverkamp W, Hindricks G, Gulker H, et al. Coagulation of ventricular myocardium using radiofrequency alternating current: biophysical aspects and experimental findings. *PACE*; 1989. 12: 187-195.
191. Oeff M, Langberg J J, Franklin J O, et al. Effects of multipolar electrode radiofrequency energy delivery on ventricular endocardium. *Am Heart J*; 1990. 119: 599-607.
192. Huang S K S. Advances in applications of radiofrequency current to catheter ablation therapy. *PACE*; 1991. 14: 28-42.
193. Jazayeri M R, Hempe S L, Sra J S, et al. Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*; 1992. 85: 1318-1328.
194. Langberg J J, Leon A, Borganelli M, et al. A randomized prospective comparison of anterior and posterior approaches to radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentry tachycardia. *Circulation*; 1993. 87: 1551-1556.
195. Roman C A, Wang X, Friday K J, et al. Catheter technique for selective ablation of slow pathway in AV nodal reentrant tachycardia (abstract). *PACE*; 1990. 13: 498.
196. Jackman W M, Beckman K J, McClelland J H, et al. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *N Engl J Med*; 1992. 327: 313-318.

197. Langberg J J, Gallagher M, Strickberger S A, et al. Temperature-guided radiofrequency catheter ablation with very large distal electrodes. *Circulation*; 1993. 88: 245-249.
198. Kuck K H, Schuster M. The split-lip electrode catheter- improvement in accessory pathway potential recording (abstract). *J Am Coll Cardiol*; 1993. 21: 173A.
199. McRury I D, Panescu D, Mitchell M A, et al. Nonuniform heating during radiofrequency catheter ablation with long electrodes: monitoring the edge effect. *Circulation*; 1997. 96: 4057-4064.
200. Zipes D P. Radiofrequency ablation: what is left? *Eur Heart J*; 1995. 16 (suppl 1 G): 24-27.
201. Wagshal A B, Huang S K S. Application of radiofrequency energy as an energy source for ablation of cardiac arrhythmias. In: Lin J C, ed. *Advances in Electromagnetic Fields in Living Systems*. Vol. 2. New York, NY: Plenum Press; 1997. pp. 205-254.
202. Lin J C, Wang Y J, Hariman R J. Comparison of power deposition patterns produced by microwave and radiofrequency cardiac ablation catheters. *Electronics letter*; 1994. 30: 922-923.
203. Blouin L T, Marcus F I. The effect of electrode design on the efficiency of delivery of RF energy to cardiac tissue in vitro. *PACE*; 1989. 12: 136-143.
204. Wittkamp F H M, Hauer R N W, Robles de Medina E O. Control of RF lesion size by power regulation. *Circulation*; 1989. 80: 962-968.
205. Nathan S, Dimarco J P, Haines D E. Basic aspects of radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 1994. 5: 863-876.
206. Hoyt R H, Huang S K S, Marcus F I, Odell R S. Factors influencing transcatheter radiofrequency ablation of the myocardium. *J Appl Cardiol*; 1986. 1: 469-486.
207. Wagshal A B, Pires L A, Bonavita G J, et al. Does the baseline impedance measurement during radiofrequency catheter ablation influence the likelihood of an impedance rise? *Cardiology*; 1996. 87: 42-45.
208. Strickberger S A, Weiss R, Knight B P, et al. Randomized comparison of 2 techniques for titrating power during radiofrequency ablation of accessory pathways. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 1996. 7: 795-801.
209. Kottkamp H, Hindrick G, Haverkamp W, et al. Biophysical aspects of radiofrequency ablation: significance of sudden rises of impedance. *Z Kardiol*; 1992. 81: 145-151.
210. Pennes H H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J Appl Physiol*; 1948. 1: 93-122.
211. Haines D E, Watson D D. Tissue heating during RF catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and super perfused canine right ventricular free wall. *PACE*; 1989. 12: 962-976.

212. McRury I D, Whayne J G, Haines D E. Temperature measurement as a determinant of tissue heating during radiofrequency catheter ablation: an examination of electrode thermistor positioning for measurement accuracy. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 1995. 6: 268-278.
213. Dinerman J L, Berger R D, Calkins H. Temperature monitoring during radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 1996. 7: 163-173.
214. Pires L A, Huang S K S, Wagshal A B, et al. Temperature- Guided radiofrequency catheter ablation of closed-chest ventricular myocardium with a noval thermistor-tipped catheter. *Am Heart J*; 1994. 127: 1614-1618.
215. Wen Z C, Chen S A, Chiang C E, et al. Temperature and impedance monitoring during radiofrequency catheter ablation of slow AV node pathways in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Int J Cardiol*; 1996. 57: 257-263.
216. Mackey S, Thornton L, He S, et al. Simultaneous multipolar radiofrequency ablation in the monopolar mode increases lesion size. *PACE*; 1996. 19: 1042-1048.
217. Lin J C. Catheter microwave ablation therapy for cardiac arrhythmias. *Bioelectromagnetics*; 1999. 20: 120S-132S.
218. Huang S K S. Advances in applications of radiofrequency current to catheter ablation therapy. *PACE*; 1991. 14: 28-42.
219. Huang S K, Bharati S, Graham A R, et al. Closed chest catheter desiccation of the atrioventricular junction using radiofrequency energy-a new method of catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*; 1987. 9: 349-358.
220. Haines D E, Watson D D. Tissue heating during radiofrequency catheter ablation; a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall. *PACE*; 1989. 12: 962-976.
221. Haines D E, Verow A F. Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium. *Circulation*; 1990. 82: 1034-1038.
222. Nath S, Lynch C III, Whayne J G, et al. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle; implications for catheter ablation. *Circulation*; 1993. 88: 1826-1831.
223. Wittkamp F H, Nakagawa H, Yamanashi W S, et al. Thermal latency in radiofrequency ablation. *Circulation*; 1996. 93: 1083-1086.
224. Bauer K D, Henle K J. Arrhenius analysis of heat survival curves from normal and thermotolerant CHO cells. *Radiat Res*; 1979. 78: 251-263.
225. Whayne J G, Nath S, Haines D E. Microwave catheter ablation of myocardium in vitro: assessment of the characteristics of tissue heating and injury. *Circulation*; 1994. 89: 2390-2395.

226. Langberg J J, Calkins H, El Atassi R, et al. Temperature monitoring during radiofrequency catheter ablation of accessory pathways. *Circulation*; 1992. 86: 1469-1474.
227. Nath S, DiMarco J P, Mounsey J P, et al. Correlation of temperature and pathophysiological effect during radiofrequency catheter ablation of the AV junction. *Circulation*; 1995. 92: 1188-1192.
228. Ge Y Z, Shao P Z, Goldberger J, et al. Cellular electrophysiological changes induced in vitro by radiofrequency current: comparison with electrical ablation. *PACE*; 1995. 18: 323-333.
229. Raaphorst G P. Fundamental aspects of hyperthermic biology. In: Field S B, Hand J W, eds. *An Introduction to the Practical Aspects of clinical Hyperthermia*. London, England: Taylor and Francis; 1990. pp. 10-54.
230. Simmers T A, de Bakker J M T, Wittkampf F H M, et al. Effects of heating on impulse propagation in superfused canine myocardium. *J Am Coll Cardiol*; 1995. May; 25(6): 1457-1464.
231. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Albioni P, Musso G, Bongiorni M G, Gasparini M, Raviele A, Lolli G, Paparella N, Acquarone S: An assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation, a randomized controlled study. *Circulation*; 1997. 96: 2617-2624.
232. Doshi R, Daoud E, Fellow C, Turk K, Duran A, Hamdan M. The PAVE trial: the first prospective, randomized study evaluating BV pacing after ablate and pace therapy. Program and abstracts from the American College of Cardiology Annual Scientific Session 2004; March 7-10, 2004. New Orleans, Louisiana.
233. Kalejs O, Jirgensons J, Nesterovics N, et al. Different ventricular pacing sites for "ablate & pace" patients. 4<sup>th</sup> MESPE congress, 2005
234. Le Heuzey J Y, Paziand O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: The COCAF study. *Am Heart J*; 2004. 147: 121-126.
235. Kalējs O, Jirgensons J, Kalniņš U. 300 radiofrequentās katetablācijas – šībrīža iespējas un skats nākotnē // *Latvijas Ārstu Žurnāls* 1/01., Latvija, Rīga. 20-29. lpp.
236. Peters N S, Schilling R J, Kanagaratnam P, Markides V. Atrial fibrillation: strategies to control, combat and cure. *Lancet*; 2002. 359: 593-603.
237. Williams S R, Rosset C J, Lee Y A, et al. Surgical isolation in the left atrium – the new methods in treatment of atrial fibrillation// *JAMA*; 1980. 146: 1218-1223.
238. Guirardoun G M, Klein G J, Sharma A D, Yee R; Surgical alternatives for supraventricular tachycardia's.// In: Touboul P, Waldo AL eds. *Atrial arrhythmias: Current concepts and management*. St. Louis: Mosby Year Book; 1990. 488-500.

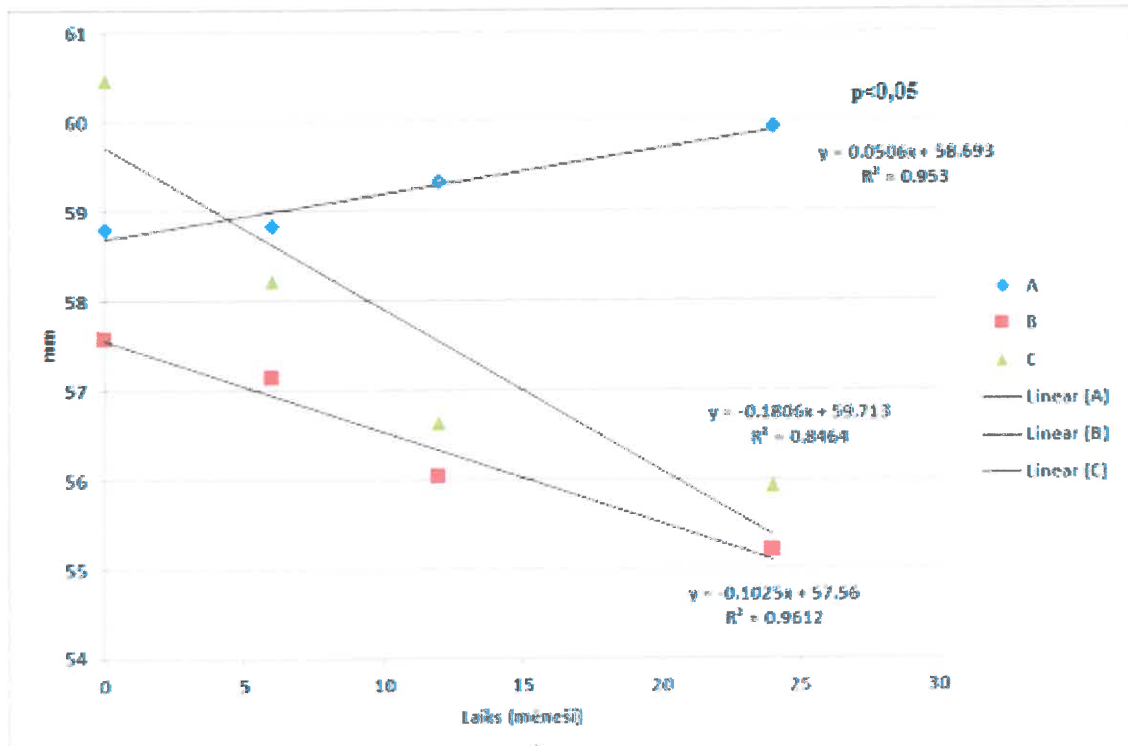


239. Cox J L, Schuessler R B, D'Agostino H J Jr., et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 1991. 101: 569-583.
240. Cox. J L. Modification of the Maze for atrial flutter and fibrillation - II, Surgical technique of the maze III procedure. *J Thoracic Cardiovasc Surgery*; 1995. 10(2): 485-495.
241. Kress D C, Krum D, Chekanov V, et al. Validation of a left atrial lesion pattern for intraoperative ablation of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*; 2002. 75: 345-354.
242. Thomas S P, Nunn G R, Nicholson I A, et al. Mechanism, localization and cure of atrial arrhythmias occurring after a new intraoperative endocardial radiofrequency ablation procedure for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*; 2000. 35: 442-450.
243. Nitta T, Lee R, Schuessler R B, et al. Radial approach: a new concept in surgical treatment for atrial fibrillation I. Concept, anatomic and physiologic bases and development of a procedure. *Ann Thorac Surg*; 1999. 67: 27-35.
244. Cox J L. Atrial Fibrillation: II: Rationale for Surgical Treatment, (editorial). *J Thoracic Cardiovasc Surg*; 2003.
245. Cox J L. Surgical treatment of supraventricular arrhythmias. In L H Cohn, L H Edmunds (eds): *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill Publishers; 2003. pp. 1271-1286.
246. Cox J L, Cardiac Surgery for Arrhythmias. *PACE*; 2004. 27: 266-282.
247. Sueda T, Nagata H, Shikata H, et al. Simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *Ann Thorac Surg*; 1996. 62: 1796-1800.
248. Harada A, Sasaki K, Fukushima T, et al. Atrial activation during chronic atrial fibrillation in patients with isolated mitral valve disease. *Ann Thorac Surg*; 1996. 61: 104-112.
249. Melo J Q, et al. Surgery for atrial fibrillation using intraoperative radiofrequency ablation. *Rev. Port. Cardiol*; 1998. 17(4); 377-379.
250. Melo J, Adragao P, Neves J, et al. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2000. 18: 182-186.
251. Benussi S, Pappone C, Nascimbene S, et al. A simple way to treat chronic atrial fibrillation during mitral valve surgery: the epicardial radiofrequency approach. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2000. 17: 524-529.
252. Kottkamp H, Hindricks G, Hammel D, et al. Intraoperative radiofrequency ablation of chronic atrial fibrillation: a left atrial curative approach by elimination of anatomic "anchor" reentrant circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 1999. 10: 772-780.
253. Berreklouw E, Bracke F, Meijer A, et al. Cardiogenic shock due to coronary narrowing's one day after a MAZE III procedure. *Ann Thorac Surg*; 1999. 68: 1065-1066.

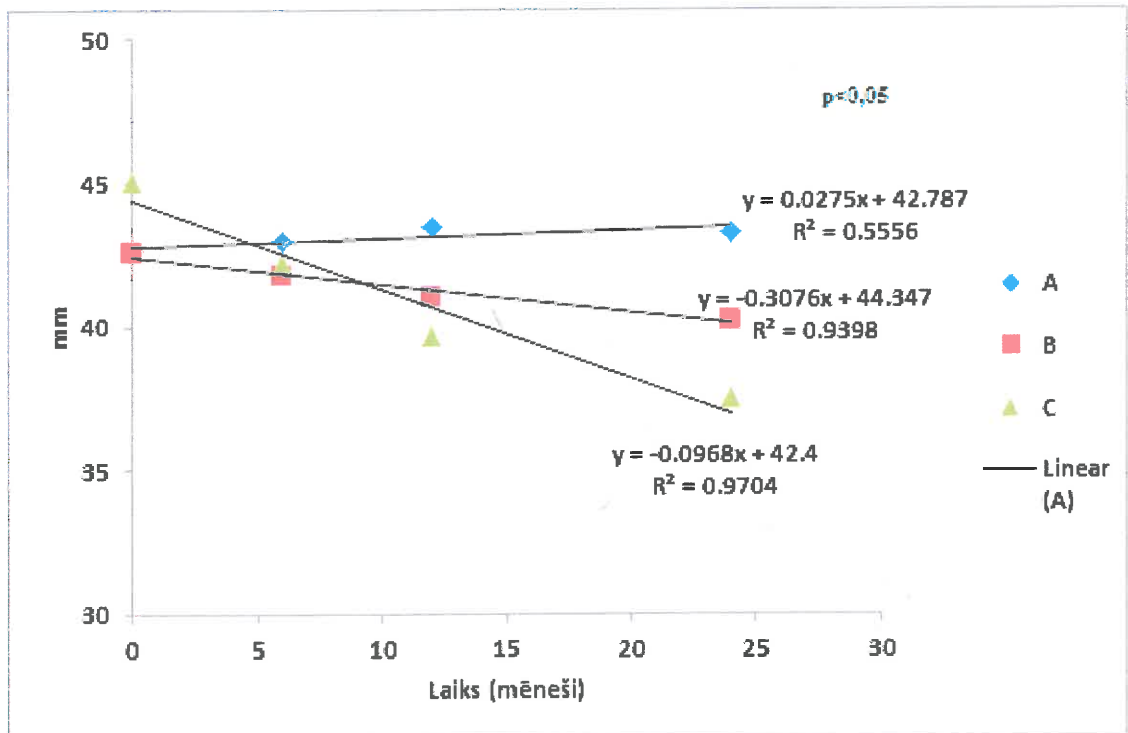
254. Kalejs O, Lacis R, Strazdins U, et al. Main Observation of the 24 Month Follow – up Results of Catheter Ablation in the Treatment of AF in Mitral Valve Patients. 1<sup>st</sup> Ann ECAS Congress, Marseille; 2005. pp. 58-59.
255. Kutarski A, Glowniak A, Szczeshniak D, Rucinski P. Effects of different atrial pacing modes evaluated by intracardiac signal averaged ECG. *Cardiol I*; 2008. 15: 129-142.
256. de Woogh W, van Hemel N, de Vusser P, Hairesse G H, van Mevhelen R, Koinstinen J, van den Bos A, Roose J, Voitek J, Yli Mayry S, Stockman D, El Allaf D, Tse H T, Lan C R. No evidence of automatic atrial overdrive pacing efficacy on reduction of paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*; 2007. 9: 798-804.
257. Daniels L B, Maisel A S: Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*; 2007. Vol. 50, Iss 25: 2357-2368.
258. Patient: *Am J of Med*; 2010. Volume 123, Issue 5, 393-399.
259. Van Kimmenade R R J, et al. The Evolution of the Natriuretic Peptides: Current Applications in Human Maisel AS, Moriates Ch, Utility of Biomarkers in Sorting Out the Complex and Animal Medicine *JACC*; 2009. 53: 884-890.
260. Maisel A, Mueller C, Adams Jr. K, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice *Eur J Heart Fail*; 2008. 10: 824-839.
261. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana J M, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*; 2011. Her. 162 first published online May 23, 2011 doi: 10. 1093 /eurheartj/ehr162.
262. Allesie M., De Groot N., Houben R.P.M., et al. The ElectroPathological Substrate of Longstanding Persistent Atrial Fibrillation in Patients with Structural Heart Disease: Longitudinal Dissociation. // *Circ Arrhythm Electrophysiol* published online Aug 18, 2010; DOI: 10.1161/CIRCEP.109.910125
263. Rosso R, Sparks P B, Morton J B, et al. Vagal Paroxysmal Atrial Fibrillation: Prevalence and Ablation: Outcome in Patients Without Structural Heart Disease. // *J Cardiovasc Electrophysiol*; Vol. 21, pp. 489-493.
264. Shelton R J, Clark A L, Kaye G C, et al. The Atrial Fibrillation Paradox of Heart Failure. // *Congest Heart Fail*; 2010. 16: 3–9.
265. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation. Mechanisms and Implications // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*; 2008. 1: 62-73.
266. Kirchof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: Proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled ‘research perspectives in atrial fibrillation’. // *Europace*; 2010. Vol. 11, number 7: 860 – 885.

267. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2667-2677. Cain ME, Curtis AB. Rhythm control in atrial fibrillation—One setback after another. *N Engl J Med*; 2008. 358: 2725-2727.
268. Nieuwlaat R, Eurlings L W, Cleland J G, et al. Atrial Fibrillation and Heart Failure in Cardiology Practice: Reciprocal Impact and Combined Management Perspective of Atrial Fibrillation Results of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. // *Am Coll Cardiol*; 2009. 53: 1690–1698.
269. Spertus J, Dorian P, Bubien R, et al. Development and Validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-life (AFEQT) Questionnaire in Patients with Atrial Fibrillation // *Circ Arrhythm Electrophysiol* December 15, 2010. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.958033.
270. Kesek M, Tollefsen T, Høglund N, et al. U22, a Protocol to Quantify Symptoms Associated with Supraventricular Tachycardia. // *PACE*; 2009. 32: S105–S108.
271. Epstein A, DiMarco J, Ellenbogen K, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *J Am Coll Cardiol*; 2008. 51: e1-e62.
272. Camm A J, Kirchhof P, Lip G Y, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*; 2010. 31: 2369-2429.
273. Dickstein K, Vardas P E, Auricchio A, et al. Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008. ESC Guidelines for the 2010.
274. Orlov M V, Gardin J M, Slawsky M, et al. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J*; 2010. 159: 264-270.
275. Lupi G, Sassone B, Badano L, et al. Effects of right ventricular pacing on intra-left ventricular electromechanical activation in patients with native narrow QRS. *Am J Cardiol*; 2006. 98: 219-222.
276. Tops L F, Schalij M J, Holman E R, et al. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol*; 2006. 48: 1642-1648.
277. Pfisterer M, et al. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy. The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial; *JAMA*; 2009. 301: 383-392.

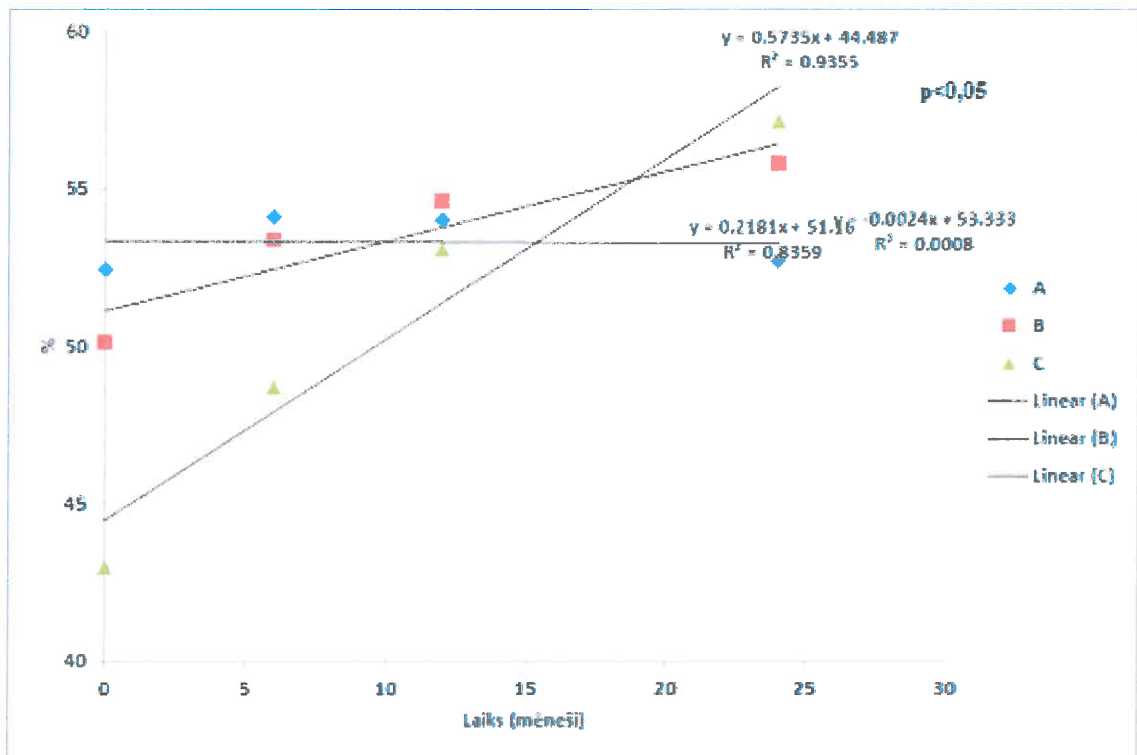
## PIELIKUMS



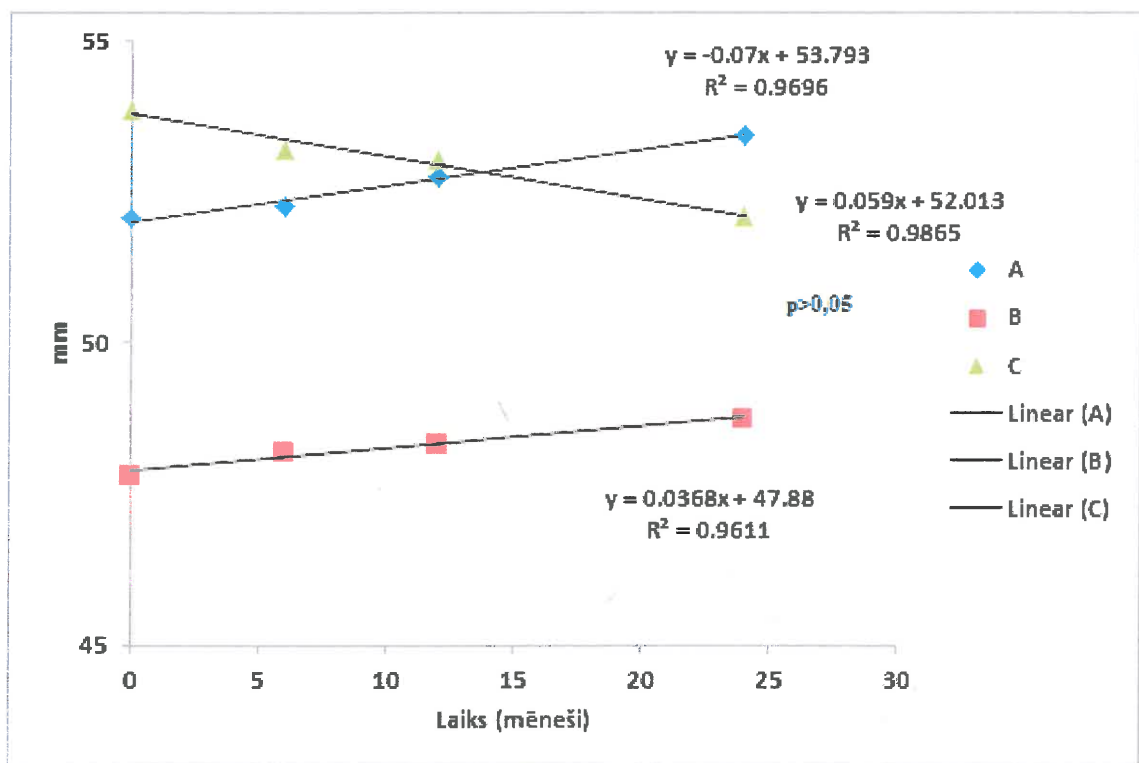
**Sirds kreisā kambara beigu diastoliskais izmērs (EDD)**



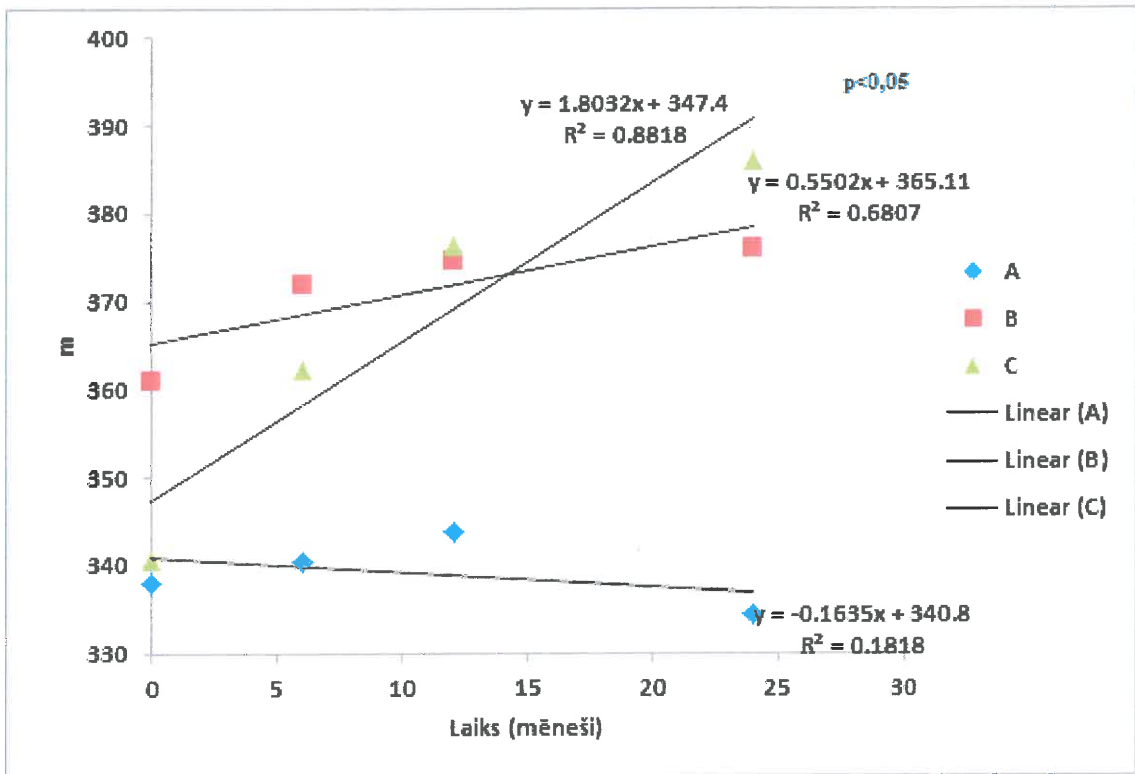
**Sirds kreisā kambara beigu sistoliskais izmērs (ESD)**



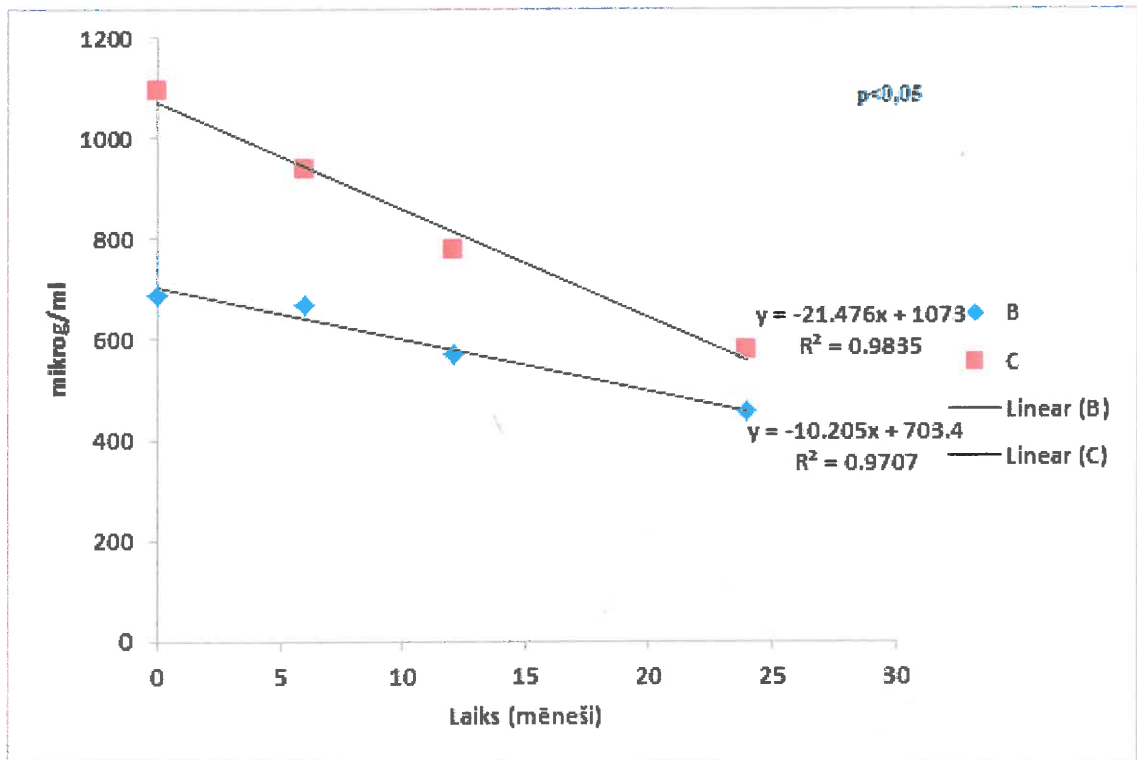
Sirds kreisā kambara izviedes frakcija (EF)



Sirds kreisā priekškambara izmērs



Sešu minūšu soļošanas testa rezultāts



Nātrijurētiskais peptīds-biomarķieris (BNP)

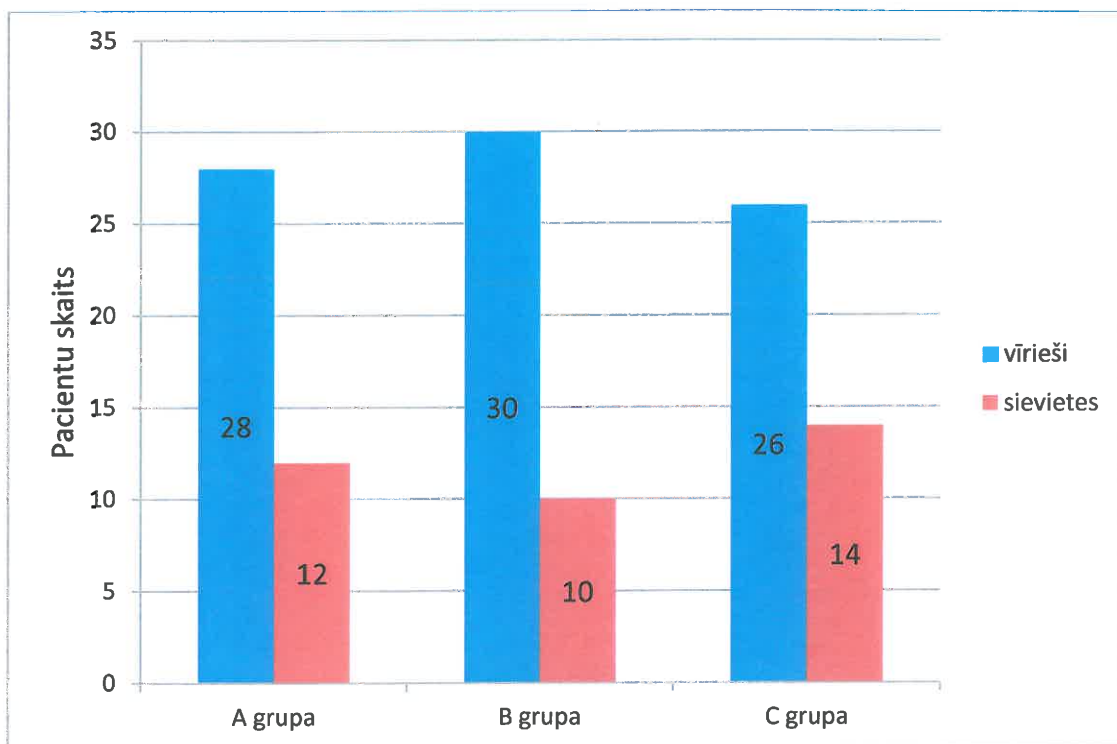
**Grupa \* DZIMUMS Crosstabulation**

			DZIMUMS		Total
			vīrietiis	sieviete	
Grupa	A grupa	Count	28	12	40
		% within DZIMUMS	70%	30%	33,3%
	B grupa	Count	30	10	40
		% within DZIMUMS	75%	25%	33,3%
	C grupa	Count	26	14	40
		% within DZIMUMS	65%	35%	33,3%
Total		Count	84	36	120
		% within DZIMUMS	100,0%	100,0%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,870 <sup>a</sup>	2	,393
Likelihood Ratio	1,869	2	,393
Linear-by-Linear Association	1,825	1	,177
N of Valid Cases	90		

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10.33.



### Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
VECUMS (gadi)	90	49	79	64,23	6,584
Valid N (listwise)	90				

### Descriptives

#### VECUMS (gadi)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
A grupa	40	62,67	6,397	1,168	60,28	65,06	52	79
B grupa	40	63,40	6,896	1,259	60,82	65,98	49	74
C grupa	40	66,63	5,945	1,085	64,41	68,85	52	77
Total	120	64,23	6,584	,694	62,85	65,61	49	79



## ANOVA

VECUMS (gadi)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	267,267	2	133,633	3,238	,044
Within Groups	3590,833	87	41,274		
Total	3858,100	89			

### Multiple Comparisons

VECUMS (gadi)

LSD

(I) Grupa	(J) Grupa	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
					Lower Bound	Upper Bound	
dimension2	A grupa	dimension3 B grupa	-,733	1,659	,660	-4,03	2,56
		C grupa	-3,967*	1,659	,019	-7,26	-,67
	B grupa	dimension3 A grupa	,733	1,659	,660	-2,56	4,03
		C grupa	-3,233	1,659	,054	-6,53	,06
	C grupa	dimension3 A grupa	3,967*	1,659	,019	,67	7,26
		B grupa	3,233	1,659	,054	-,06	6,53

\* The mean difference is significant at the 0,05 level

### Group Statistics

	DZIMUMS	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VECUMS (gadi)	dimension1 vīrietis	84	63,17	6,126	,797
	sieviete	36	66,26	7,043	1,265

### Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
VECUMS (gadi)	Equal variances assumed	,678	,413	-2,158	88	,034	-3,089	1,431	-5,933	-,244
	Equal variances not assumed			-2,066	54,164	,044	-3,089	1,495	-6,086	-,091

### Sirds mazspējas pakāpe

Grupa			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
A grupa	Valid	2	28	73,3	73,3	73,3
		3	12	26,7	26,7	100,0
		Total	40	100,0	100,0	
B grupa	Valid	2	30	90,0	90,0	90,0
		3	10	10,0	10,0	100,0
		Total	40	100,0	100,0	
C grupa	Valid	2	26	60,0	60,0	60,0
		3	14	40,0	40,0	100,0
		Total	40	100,0	100,0	

6 minūšu soļošanas testa rezultāts (metri) pēc 24 mēnešiem – metri

Grupa		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	
A grupa	Valid	260	1	3,3	3,3	3,3
		280	2	6,7	6,7	10,0
		290	1	3,3	3,3	13,3
		300	7	23,3	23,3	36,7
		320	2	6,7	6,7	43,3
		330	1	3,3	3,3	46,7
		340	5	16,7	16,7	63,3
		350	3	10,0	10,0	73,3
		360	2	6,7	6,7	80,0
		370	1	3,3	3,3	83,3
		380	2	6,7	6,7	90,0
		400	1	3,3	3,3	93,3
		420	1	3,3	3,3	96,7
		430	1	3,3	3,3	100,0
			<i>Total</i>	30	100,0	100,0
B grupa	Valid	280	1	3,3	3,3	3,3
		300	1	3,3	3,3	6,7
		320	1	3,3	3,3	10,0
		330	2	6,7	6,7	16,7
		340	1	3,3	3,3	20,0
		350	2	6,7	6,7	26,7
		360	5	16,7	16,7	43,3
		378	1	3,3	3,3	46,7
		380	3	10,0	10,0	56,7
		390	2	6,7	6,7	63,3
		400	5	16,7	16,7	80,0
		420	3	10,0	10,0	90,0
		430	2	6,7	6,7	96,7
		460	1	3,3	3,3	100,0
			<i>Total</i>	30	100,0	100,0
C grupa	Valid	290	1	3,3	3,3	3,3
		300	2	6,7	6,7	10,0
		310	1	3,3	3,3	13,3
		330	1	3,3	3,3	16,7
		340	2	6,7	6,7	23,3
		350	3	10,0	10,0	33,3
		360	2	6,7	6,7	40,0
		380	5	16,7	16,7	56,7
		400	1	3,3	3,3	60,0
		410	1	3,3	3,3	63,3
		420	2	6,7	6,7	70,0
		440	2	6,7	6,7	76,7
		450	5	16,7	16,7	93,3
		460	2	6,7	6,7	100,0
			<i>Total</i>	30	100,0	100,0