



Prk-4093

Nikolajs Ņesterovičs

**Dažādu sirds elektrostimulācijas
metožu salīdzinājums
pacientiem ar sirds mazspēju
un pastāvīgu
priekškambaru mirgošanu**

Promocijas darba kopsavilkums
Specialitāte – internā medicīna, kardioloģija

Rīga, 2012

PRK-4093

737378



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Nikolajs Ņesterovičs

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

737378

Promocijas darba
kopsavilkums

Specialitāte – internā medicīna, kardioloģija

Rīga, 2012

Promocijas darbs izstrādāts: Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas
Latvijas Kardioloģijas centrā.

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr.med., asociētais profesors *Oskars Kalējs*

Dr.med., profesors *Aivars Lejnieks*

Darba zinātniskais konsultants:

Dr.med., profesors *Uldis Teibe*

Recenzenti:

Dr.med., profesors *Andrejs Ērglis*

Dr.habil.med., profesors *Romāns Lācis*

Dr.med., asoc.profesors *Aras Puodžiukynas*

(Kauņas Universitāte, Lietuva)

Ar promocijas darbu var iepazīties Rīgas Stradiņa universitātes bibliotēkā.

Promocijas darba aizstāvēšana notiks Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas
nozares Internās medicīnas apakšnozares promocijas padomes atklātajā sēdē
2012. gada 9. oktobrī pl. 15.00 Hipokrātu auditorijā Dzirciema ielā 16., Rīgā

Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta “Atbalsts
doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas
Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu.



Promocijas padomes sekretāre:

Dr.habil.med., profesore *Maija Eglīte*

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Eglīte', written over the printed name.

SATURS

1. IEVADS	6
2. DARBA AKTUALITĀTE UN NOVITĀTE	9
3. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES.....	14
3.1. Darba mērķis.....	14
3.2. Darba uzdevumi.....	14
3.3. Darba hipotēze	15
3.4. Promocijas darba struktūra	15
4. MATERIĀLS UN METODES	16
5. REZULTĀTI.....	18
5.1. A, B un C grupu salīdzinošie dati pirms pētījuma	18
5.1.1. Pacientu sadalījums saistībā ar slimību	19
5.1.2. Pacientu sadalījums grupās saistībā ar priekškambaru mirgošanas ilgumu	20
5.2. A, B un C grupu rezultātu apskats pēc 6, 12 un 24 mēnešu ilga novērojuma	22
5.2.1. Rezultātu apskats izvērtējot simptomātiku	24
5.2.2. Rezultātu salīdzinājums izvērtējot NYHA klases	25
5.2.3. Rezultātu salīdzinājums izvērtējot sirds dobumu izmērus.....	26
5.2.4. Salīdzinājums A, B un C grupās pēc sirds kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF)dinamikā	27
5.2.5. Sirds kreisā priekškambara izmēru dinamika pētījuma laikā A, B un C pacientu grupās.....	28
5.2.6. Biomarkieru parametru dinamika B un C pacientu grupās	29
5.2.7. QRS intervāla dinamika A,B,C grupās.....	30
5.2.8. A, B un C grupu salīdzinājums izvērtējot 6 minūšu iešanas testu dinamikā.....	31
6. DISKUSIJA	33
7. SECINĀJUMI.....	38
8. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	39
9. PUBLIKĀCIJAS PAR ZINĀTNISKO TĒMU	40
10. LITERATŪRAS SARAKSTS	43

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

- AAL – antiaritmiskie līdzekļi
ACC – Amerikas Kardioloģijas koledža
AHA – Amerikas Sirds asociācija (*American Heart Association*)
AVS – atrioventrikulārais savienojums
AH – arteriālā hipertensija
BAB – beta adrenoblokatori
BNP – B-tipa natrijurētiskais peptīds
CFAE – Complex Fractionated Atrial Electrogram
CRT – sirds resinhronizējošais kardiostimulators (*no cardiac resynchronisation therapy*)
EHO-kg – ehokardiogrāfija
EKG – elektrokardiogramma
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*)
HRS – Sirds Ritma Biedrība
KK – sirds kreisais kambaris
KKIF – kreisā kambara izsviedes frakcija
KrĀ – kreisais ātrijs
LKC – Latvijas Kardioloģijas centrs
MVP – mitrālās vārstules protezēšana
NASPE – Ziemeļamerikas Elektrofizioloģijas un Kardiostimulācijas biedrība
(*Nord American Society of Pacing and electrophysiology*)
NYHA – Ņujorkas Sirds asociācija (*New York Heart Assotiation*)
PM – priekškambaru mirgošana
RF – radifrekventā, radiofrekvences
RFKA – radiofrekventā katetrablācija
QRS – komplekss elektrokardiogrammā

SR – sinusa ritms

SM – sirds mazspēja

TIKMP – tahikardijas inducēta kardiomiopātija

VVIR – ventrikulārs elektrokardiostimulators ar slodzes adaptācijas funkciju

1. IEVADS

Cilvēka sirdī ir sarežģīta elektriska sistēma, kas nodrošina koordinētu asins virzīšanos uz priekšu daudzveidīgu fizioloģisko mehānismu dēļ. Aritmija ir šīs sistēmas kļūda un 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).

Priekškambaru mirgošanu raksturo ātra un neregulāra priekškambaru aktivācija, parasti 400 –600 reizes, 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 priekškambaros 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 atrioventrikulārā 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 ventrikuliem bez farmakoterapijas vai cita veida ierobežojumiem, PM var izsaukt neadekvāti ātru un neregulāru ventrikulu darbības frekvenci (26, 27). Šis stāvoklis jau pats par sevi rada daudzus nopietnus simptomus kā sirdsklauves, sirds mazspējas (SM) attīstību, diskomfortu krūšu kurvī, galvas reiboņus, var izsaukt ģīboni. Ilgstoša tahikardija nekontrolētas ventrikulu 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 ventrikulu 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 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”. Otra 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 ritmu uzturošiem medikamentiem (68, 72). 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, 65, 66, 70). Laika gaitā zemais efektivitātes koeficients (~50% un zemāk, izņemot Amiodaronu), blakusefekti un ventrikulāra 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, 72.) gan RACE un RACE-II – „Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study”, (3, 63, 72, 79) pētījumos pārbaudīja hipotēzi, ka sinusa ritma nodrošināšana pacientiem ar priekškambaru mirgošanu varētu būt ar ekvivalentiem rezultātiem kambaru frekvences kontrolei. Kaut arī primārie mērķa punkti abām izpētēm 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 (72). 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. DARBA AKTUALITĀTE UN NOVITĀTE

Pacientiem ar pastāvīgu PM ārstēšana balstās uz trīs pamatakiem:

1. tromboemboliju profilakses,
2. sirdsdarbības frekvences kontroles,
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 (31). Jau kopš 1982. gada, kad M.Šeinmans (*Melvin Sheinmann*) veica pirmo AVS katetrablāciju ar sekojošu pastāvīgā elektrokardiodstimulatora (EKS) implantāciju pacientam ar pastāvīgu (permanentu), ar farmakoterapiju nekontrolējamu PM, AVS ablācija tiek lietota kā alternatīva ventrikulu frekvences kontrolei pacientiem ar pastāvīgu 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 pētījuma (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).

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

1. „*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).

2. Vienlaikus veikta AVS katetrablācija un EKS implantācija pakļauj pacientu paaugstinātam riskam, jo pēc AVS ablācijas pacients ir pilnībā no kardiostimulatora 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 pamata principi ir nemainīgi vēl no Šeinmana laikiem (invazīvā ceļā ar elektrofizioloģiskām metodēm identificē AVS un ar siltuma, aukstuma vai 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).

Pirmkārt: 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 augstu septālās elektroda 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 metode (CRT no starptautiski pieņemtā Cardiac Resynchronization Therapy) ieviešana klīniskajā praksē pacientiem ar pastāvīgu 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 dissinhroniju (QRS intervāls ≥ 120 msek), kuri saņem optimālu farmakoterapiju un kuriem ir sinusa ritms (11). 2009. gadā Eiropas Kardiologu biedrība kopā ar Eiropas Sirds ritma asociācijām (EHRA, ECAS) izdarīja labojumu, kurš noteica, ka CRT ir pielietojams pacientiem ar pastāvīgu PM, ja tiek veikta AVS katetrablācija, taču šiem pacientiem pēc citiem kritērijiem vienalga bija jāatbilst augšminētajām vadlīnijām – NYHA II – III, KKIF $\leq 35\%$, QRS ≥ 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, laba kambara izsviedes trakta, biventrikulārās /CRT/) kambaru stimulācijas, taču ļoti reti sastopami salīdzinājumi starp dažādām stimulācijas metodēm (54, 59).

CRT pielietojums pastāvīgas PM pacientiem, salīdzinot ar farmakoterapiju un pretstatot grupas ar kombinētu pieeju – farmakoterapija ar CRT vai farmakoterapija viena pati (ar agresīvu vai 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, hemodinamiku 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*” un 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 REVERSE, 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 AF) 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).

Nozīmīga ir nātrijurētiskā peptīda kā biomarkiera loma pie hroniskas sirds mazspējas. Visās četrās sirds mazspējas stadijās (pēc ASV Hroniskās Sirds Mazspējas klasifikācijas (2008), Hearst u.c.), no A līdz D, plazmas BNP vai NT-Pre-BNP nodrošina prognostisku informāciju. Val-HeFT testa apakšpētījumā noteikts, ka pacientiem, kuru plazmas BNP koncentrācija ir augšējā ceturksnī (≥ 238 pg/mL) ir daudz augstāks letalitātes risks tuvējo 2 gadu laikā, nekā pacientiem, kuru plazmas BNP koncentrācija ir zemākajā ceturksnī (≤ 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-analizēs 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 (27, 62).

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 elektrostimulāciju, pacientiem ar pastāvīgu priekškambaru mirgošanu, 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 elektrostimulācijas lokalizācijas ilgstošā laika periodā.

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 priekškambaru mirgošanas ārstēšanā ar AVS RFKA pielietojumu, kur tiek izslēgta dažādu pacienta dzīvību apdraudošu komplikāciju iespējamība.

3.3. Darba hipotēze

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

3.4. Promocijas darba struktūra

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā, tā apjoms ir 126. lpp. Darbam ir 10 sadaļas, ievads, literatūras apskats, darba mērķi un uzdevumi, hipotēze, materiāls, metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, praktiskās rekomendācijas, publikāciju un literatūras saraksti. Darbs satur 19 tabulas, 16 attēlus, atsauču skaitā ir 277 nosaukumi.

4. MATERIĀLS UN METODEDES

Pētījumā kopumā tika analizēti 120 pacienti, kuri tika sadalīti 3 grupās, katrā 40 pacienti. No 1997. gada sākuma līdz šim brīdim LKC 11. nodaļā 176 pacientiem tikusi veikta atrioventrikulāra savienojuma radiofrekvētā katetablācija (RFKA) ar sekojošu pastāvīga EKS (117 pacienti) un CRT (59 pacienti) implantāciju. No tiem tika izvēlēti 120 pacienti, ar dažādām pastāvīga EKS kambaru elektrodu lokalizācijām, kā arī pacienti ar CRT implantāciju. Pacienti tika iedalīti trijās grupās:

A grupa: 40 pacienti ar pastāvīgu VVIR tipa EKS ar labā kambara galotnes stimulāciju;

B grupa: 40 pacienti ar pastāvīgu VVIR tipa EKS ar elektrodu kambaru starpsienas stimulācijai;

C grupa: 40 pacienti ar CRT implantāciju.

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

Iekļaušanas kritēriji:

- Pastāvīga, farmakoloģiski nekontrolējama priekškambaru mirgošana ar izteiktu subjektīvo simptomātiku;
- QRS intervāls EKG vidēji 100 ± 30 msek, nepārsniedzot 130 msek;
- kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) $43 \pm 8\%$;
- EHO-kg dati liecina 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 EKS/CRT invazīvo aritmoloģijas procedūru 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.



5. REZULTĀTI

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

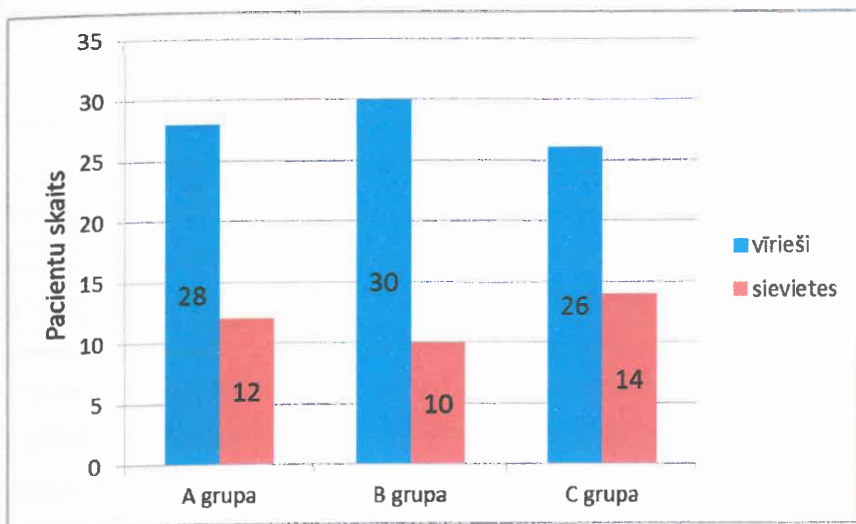
Salīdzinot datus A, B un C grupās, redzam, ka pētījuma sākumā demogrāfiskie dati attiecas uz 120 pacientiem. Minimālais pacientu vecums A grupā 52 gadi, vecākais pacients 79 gadi, vidējais vecums 62,67 gadi, standarta statistiskā novirze 6,39 gadi, standarta statistiskā kļūda 1,16. B grupā minimālais 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	Max
					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 5.1. attēlā.



5.1. att. Pacientu sadalījums pēc dzimuma

5.1.1. Pacientu sadalījums saistībā ar slimību

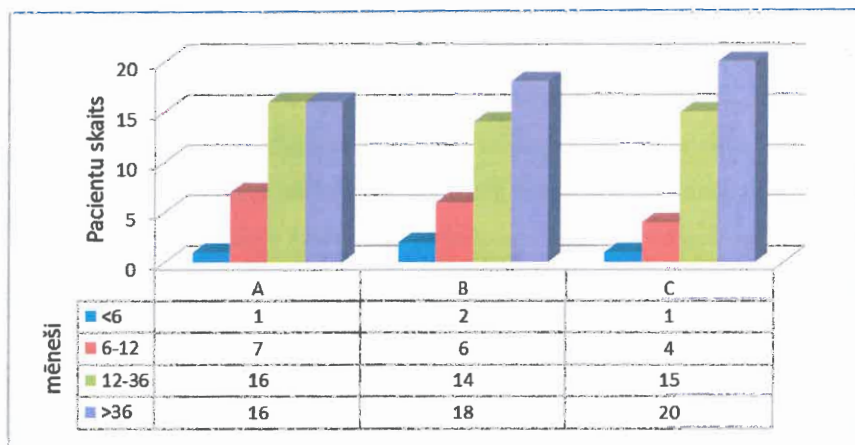
Visās trīs grupās dominē arteriālā hipertensija un koronārā sirds slimība, kuru sastopamība kopā ir tuvu 90%, līdz ar to var teikt, ka pacientu sadalījums, vadoties no pamatpatoloģijām ir līdzīgs. Arteriālās hipertensijas un koronārās sirds slimības diagnozes pamatotas ar vadlīnijām un praktiskajām rekomendācijām atbilstoši valstī pieņemtajām slimību klasifikācijām. Mitrālās vārstules patoloģijas pacientiem nozīmēja jau iepriekš veiktās mitrālās vārstules protezēšanas operācijas, pēc kurām saglabājās pastāvīga priekškambaru mirgošana. Pacientiem priekškambaru mirgošanas cēlonis, kuriem 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: dominējošās 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 pētījumu grupas parādīts 5.2. tabulā.

5.1.2. Pacientu sadalījums grupās saistībā ar priekškambaru mirgošanas ilgumu



5.2. att. Pacientu sadalījums pēc priekškambaru mirgošanas ilguma atkarībā no pētījuma grupas

Priekškambaru mirgošanas ilgums atbilst pastāvīgai priekškambaru mirgošanai. Frekvences kontroles taktika galvenokārt tika izvēlēta pacientiem, kuriem priekškambaru mirgošanas ilgums bija ilgāks par 12 mēnešiem (76,1%), tātad grupai, kurai atjaunot un stabilizēt sinusa ritmu praktiski nav iespējams vai tas saistās ar izteikti paaugstinātu risku, balstoties uz AHA/ACC/HRS/ESC vadlīnijām. 5.2. attēlā atainots priekškambaru mirgošanas anamnēzes ilgums A, B un C grupās. C grupā priekškambaru mirgošanas ilgums bija ilgāks par 36 mēnešiem 18 pacientiem (60%). No 12-36 mēnešiem pacientu skaits visās trīs grupās bija līdzīgs. Dati apliecina, ka starptautiski pieņemtajiem kritērijiem par pastāvīgu priekškambaru mirgošanu, kurai ritma konversiju veikt nav mērķtiecīgi vai tas netiek rekomendēts atbilst 83,5 % pacientu.

5.3. 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 pacientu iedalījumu pēc NYHA klasēm, kas redzams 5.3. tabulā. Prevalē pacienti ar II un III sirds mazspējas klasi pēc NYHA.

Tika analizēti EHO-kg datus par sirds dobumu izmēriem: EDD/ESD, KKIF, KrĀ izmēru. Tika izmantotas gan aprakstošās, gan salīdzinošās statistikas metodes. EDD/ESD mērījumi apliecina aritmogēno dilatāciju visās A, B un C pacientu grupās, kas atbilst specifiskās kardiomiopātijas kritērijiem. Kreisā priekškambara izmēri raksturīgi pacientiem ar pastāvīgu 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.

5.4. tabula

Pacientu sadalījums pēc BNP rādītāja

BNP analīze (mikrog/ml)		
	B grupa	C grupa
Izejas dati	340	320
Minimālais	50	70
Maksimālais	670	805
Standartnovirze	202,38	332,18

B un C grupas pacientiem tika noteikts nātrijurētiskā peptīda (BNP) rādītājs, ko diemžēl nebija iespējams noteikt A grupai, jo tai laikā šo analīzi slimnīcā vēl neveica. Pirms pētījuma vidējais BNP līmenis bija paaugstināts abās novērojuma grupās.

5.2. A, B un 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 transvenozi pieeju tika ievadīti divi elektrodi:

- viens pagaidu elektrokardio stimulācijas 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 katetralācijas 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 elektrokardiostimulatoru, transportēšanu.

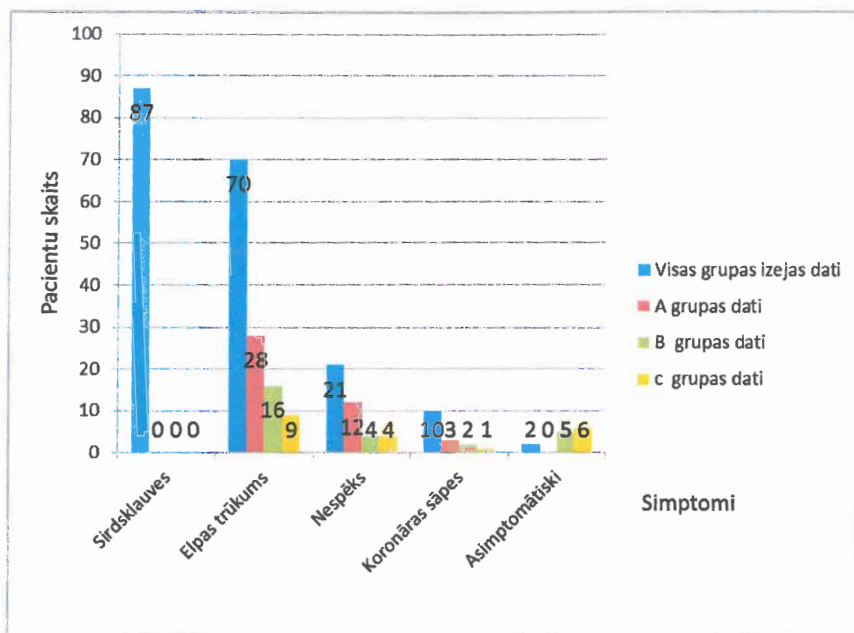
Kopš 2006. gada metodika mainījies:

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 atkārtota kontrole. Ja saglabājas tahisistoliska, simptomātiska PM un sistoliskā funkcija ir neizmainīta, ja EKS/CRT darbība (kambaru stimulācija) netuvinās 85 – 90% diennaktī, tad pacients tiek hospitalizēts atkārtoti. Tai pašā dienā, iepriekš veicot nepieciešamās pārbaudes, tiek veikta AVS katetralācija 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.

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 katetralācijas, nav novērotas.

5.2.1. Rezultātu apskats izvērtējot simptomātiku



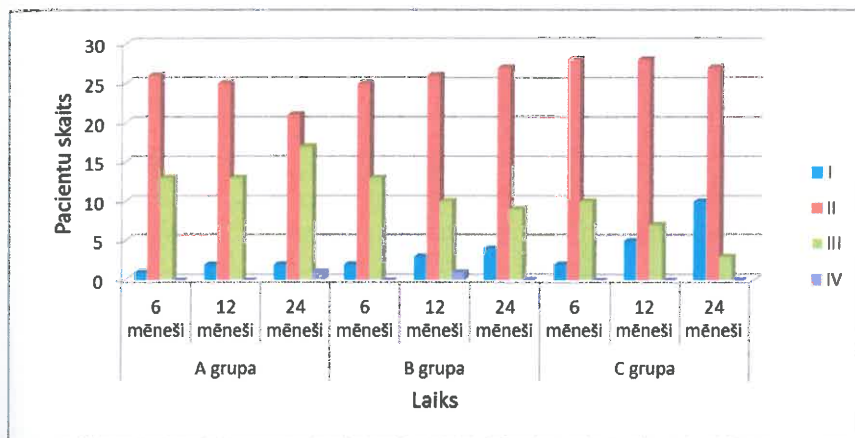
5.3. att. Pacientu sadalījums pēc sūdzībām atkarībā no pētījuma grupas

Salīdzinot pacientu sūdzības pirms un pēc pētījuma uzsākšanas, aina ir būtiski atšķirīga. Ja starp A, B un C grupām pētījuma sākumā nebija nozīmīgas starpības, tad pēc 24 mēnešiem starpība bija atšķirīga. Visās grupās izzuda sirdsklauvu simptomātika. Kā nākošo biežāko 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 vidēji 24 mēnešu laikā bija tikai C grupas pacienti, relatīvi stabilāk jutās B grupa, taču sirds mazspējas simptomātika saglabājas daļai A grupas pacientu. Interesanti, ka šie dati attiecināmi uz pacientiem ar mēreni traucētu sistolisko funkciju un izmaiņām

2 gadu laikā. Pacientu sūdzību sadalījums pēc 6, 12, 24 mēnešiem atkarībā no pētījumu grupas parādīts 5.3. attēlā.

5.2.2. Rezultātu salīdzinājums izvērtējot NYHA klases

Pētījuma sākumā pacientu sirds mazspējas klases lielākā daļa atbilda NYHA II un III funkcionālai klasei. Uzsākot pētījumu samērā ātri tika novērota uzlabošanās visās A, B un C grupās. Pēc 12 un 24 mēnešiem sāka iezīmēties statistiski nozīmīgas atšķirības starp A un C pacientu grupām. Salīdzinājumi, izvērtējot NYHA klases A, B un C pacientu grupās pēc 6, 12 un 24 mēnešiem atspoguļoti 5.4. attēlā.

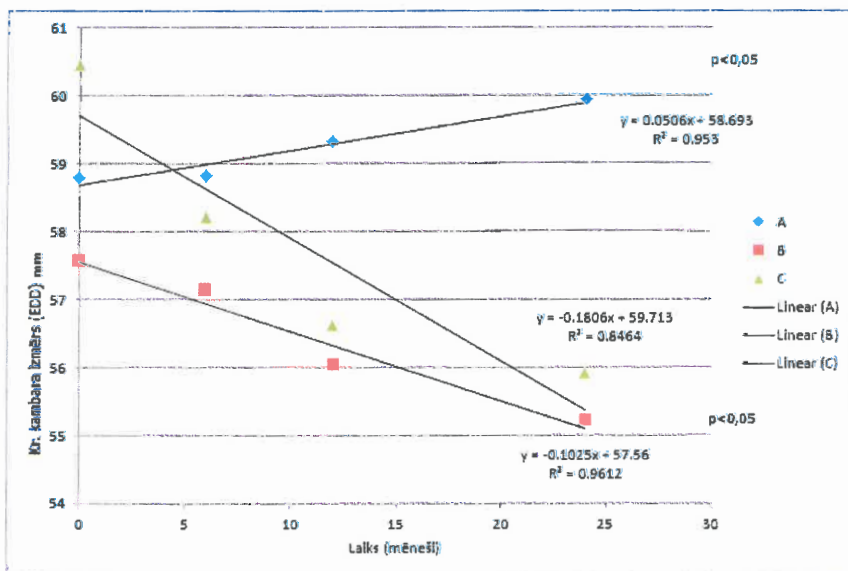


5.4. att. A, B, C pacientu grupu grafiskais salīdzinājums izvērtējot NYHA klases.

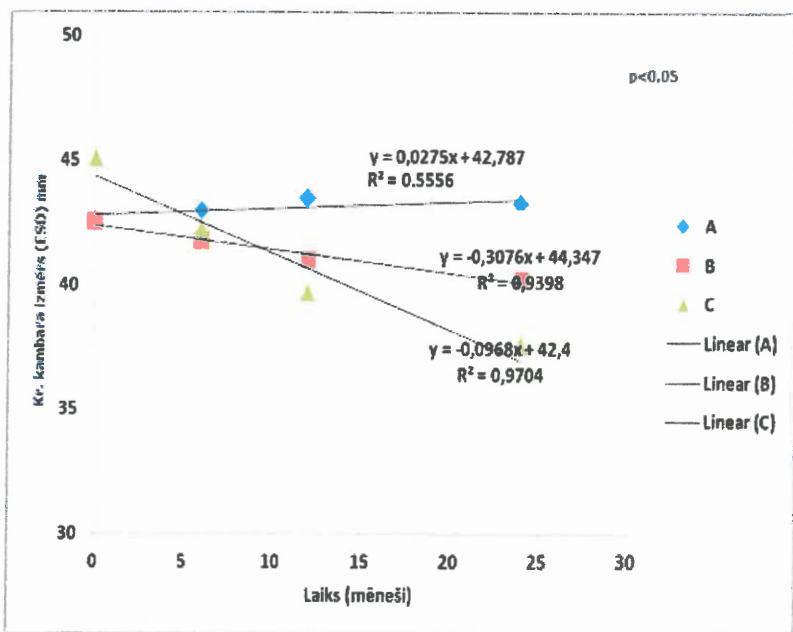
5.2.3. Rezultātu salīdzinājums izvērtējot sirds dobumu izmērus

Būtisku apliecinājumu metožu efektivitātei gan kopumā, gan katrai atsevišķi sniedz dažādu parametru salīdzinājums dinamikā. Sirds dobumu izmēri samazinās visās A, B un C pacientu grupās uzsākot pētījumu, taču ievērojamāk C grupā, turpretim A grupai (retrospektīvā analīze) vērojama tendence pieaugt jau pēc 12 mēnešiem.

5.5. un 5.6. attēli ataino kreisā kambara beigu diastoliskā/sistoliskā diametra dinamiku 6, 12 un 24 mēnešus pēc procedūras. Ievērojamākās izmaiņas atzīmējamas C grupā, taču pozitīva dinamika fiksēta arī B grupai. Turpretim A grupai (retrospektīvā analīze) vērojama tendence kreisā kambara izmēriem pieaugt laika gaitā.



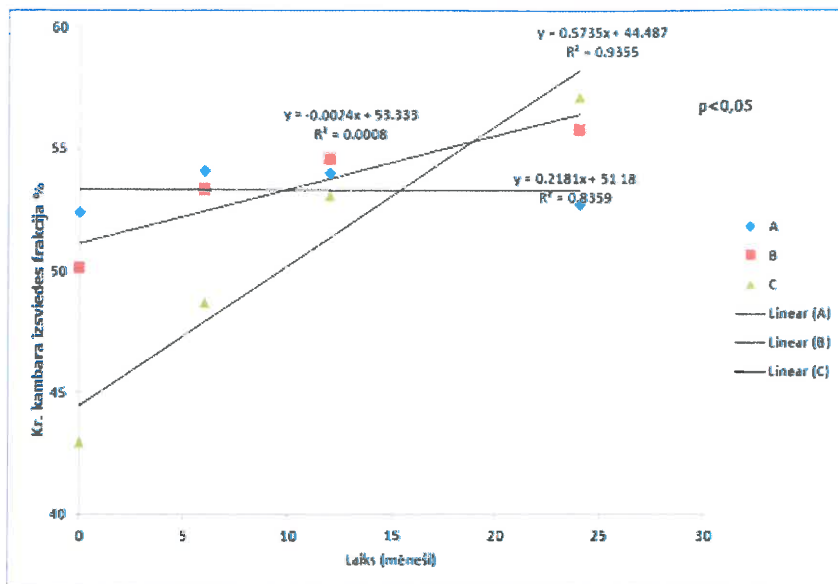
5.5. att. Sirds kreisā kambara beigu diastoliskā izmēra (EDD) dinamika A, B, C grupās



5.6. att. Sirds kreisā kambara beigu sistoliskā izmēra (ESD) dinamika A, B, C grupās

5.2.4. Salīdzinājums A, B un C grupās pēc sirds kreisā kambara izviedes frakcijas (EF) dinamikā

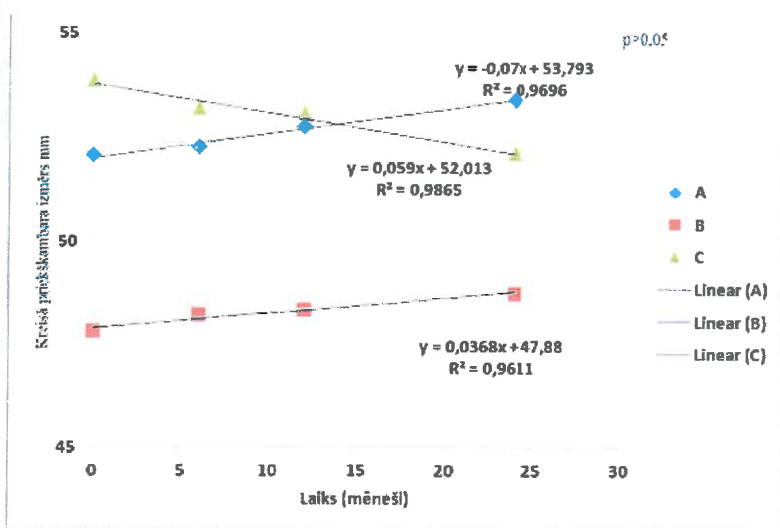
Salīdzinot KKIF parametrus, redzams, ka C grupas priekšrocības neparādās uzreiz, bet tikai ilgākā laika posmā, ko pierādīt bija viens no šī pētījuma galvenajiem uzdevumiem. 5.7. attēlā iespējams redzēt, kā mainās KKIF kopējā aina A, B un C pacientu grupās pēc pētījuma sākuma.



5.7. att. Kreisā kambara izsviedes frakcijas dinamika (EF) A, B un C grupās

5.2.5. Sirds kreisā priekškambara izmēru dinamika A, B un C pacientu grupās

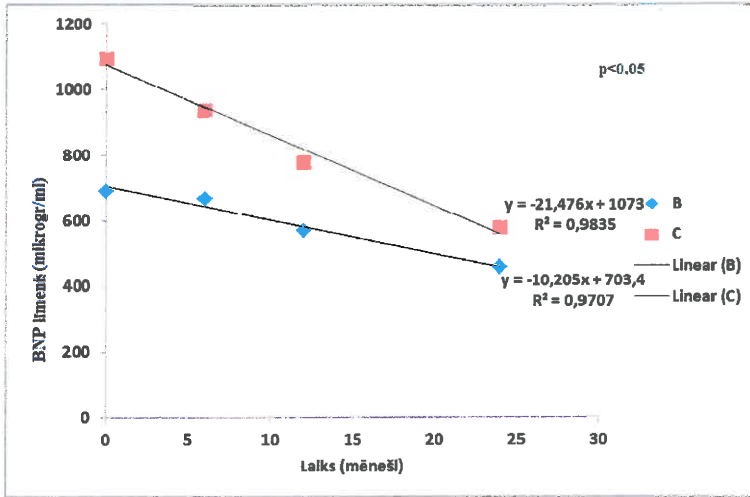
Kā zināms no literatūras, kreisā priekškambara izmēri ir viens no būtiskiem PM riska marķieriem un arī viens no rādītājiem, kurš ļauj prognozēt sinusa ritma atjaunošanās un stabilizācijas iespējas. Tika salīdzināti pētījumā iekļauto pacientu kreisā ātrija izmēri. Kā redzams no salīdzinājuma, pamatā visās grupās prevalē kreisā priekškambara palielinājums. Salīdzinot visu grupu datus kā statistiskās vērtības, kuras nepieciešamas pētījuma datu analīzei, netika iegūtas statistiski ticamas atšķirības starp visām pacientu grupām.



5.8. att. Sirds kreisā priekškambara izmēru dinamika A, B un C grupās

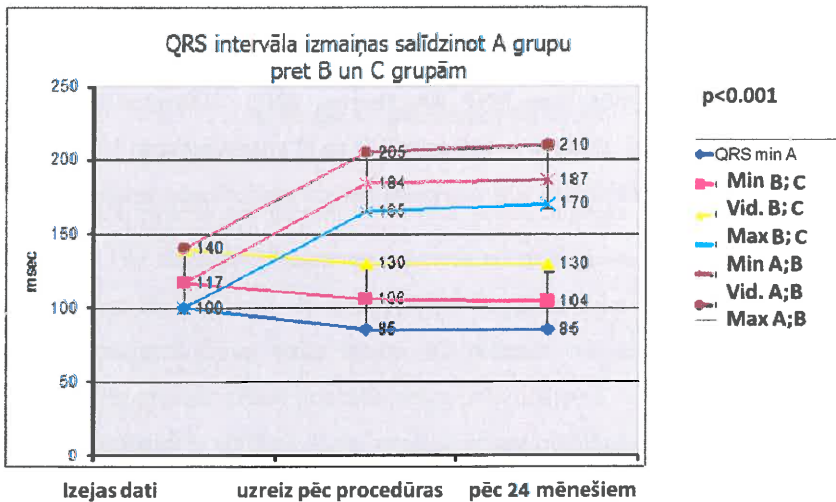
5.2.6. Biomarkieru parametru dinamika B un C pacientu grupās

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. QRS intervāla dinamika A,B,C grupās

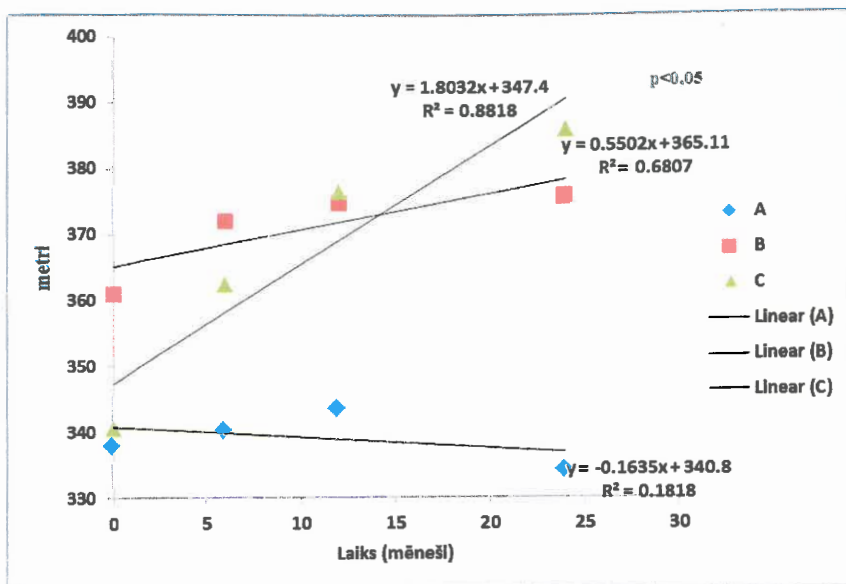


5.10. att. QRS intervāla dinamika A, B, C pacientu grupās

QRS intervāla izmaiņas starptautiskajās vadlīnijās pieminētas 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 ± 30 ms, pret B un C grupas pacientiem 110 ± 30 ms ($p < 0,001$). QRS intervāla izmaiņas pacientu grupās parādītas 5.10. attēlā.

5.2.8. A, B un C grupu salīdzinājums izvērtējot 6 minūšu iešanas testu dinamikā

Salīdzinot A, B un C grupas, funkcionālā kapacitāte pacientiem pēc CRT implantācijas un AVS katetrablācijas ar laiku uzlabojas vairāk, kas apliecina abu kreisā kambara sienu sinhronitātes uzlabošanos 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 ievērojami zemāka, ko var redzēt rādītājos 5.11. attēlā.



5.1.1. att. 6 minūšu iešanas testa rādītāju dinamika A, B un C grupās

6. DISKUSIJA

Darba mērķis bija izpētīt sirds resinhronizācijas terapijas (CRT) efektivitāti pret labā kambara galotnes un kambaru augsti septālas lokalizācijas stimulāciju pacientiem ar pastāvīgu PM, mērenu sirds mazspēju, mērenu kreisā kambara sistolisko disfunkciju pēc AVS katetrablācijas 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, kas 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 (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 Eho-kg 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 maijā NASPE kongresā (M.Brignole) tika ziņoti rezultāti randomizētā APAF pētījumā, kas ir vistuvāk mūsu uzdevumam, taču pētījuma ilgums bija 12-18 mēneši. 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 <120ms, 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 trijām 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 sirdsklauvu simptomi;
2. pamatojoties uz aptauju datiem, šiem pacientiem mazinās nepieciešamība lielās devās lietot hemodinamiku 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 stimulatora 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 daudzās 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.

6. Salīdzinot pacientu grupas, kuriem KK funkcija bija saglabāta (retrospektīvie un literatūras dati), ieguvums galvenokārt bija tīri simptomātisks, kas var tikt dažādi traktēts, ja raugās no objektīvo izmeklējumu viedokļa.

Salīdzinot dažādās 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 destrūkcijas (jatrogēnas 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. Skatīt 5.1. attēlu.

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



A. – pastāvīgā EKS
elektrods augsti septālajā
pozīcijā.

B. – katetrablācīcijas
elektrods

C. – pagaidu
elektrokardiostimulācijas
elektrods

6.1. att. Endokardiālo elektrodu novietojums

4. Kopējais procedūru ilgums ir īsāks, hospitalizācijas laiki būtiski neatšķiras, līdz ar to ir ekonomisks ieguvums, kas gan ir rēķināms katrā gadījumā individuāli;

5. 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 CHADS2 risku un lieto antikoagulantus.

Atsevišķu analīzi prasa izmaiņas A, B un C grupās, ja palūkojas uz Eho – kg atradni. Sākotnēji visās trijās grupās KKIF uzlabojās, pie tam bez būtiskas atšķirības, B un C grupās izmaiņas bija identiskas, taču ar laiku, pēc 12 mēnešiem parādījās šķirtne, kas nosliecās uz statistiski ticamu ($p < 0,05$) uzlabošanās 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 vai biventrikulāro stimulāciju īsā laika periodā (līdz 6 mēnešiem), tāpēc mūsu darbs ļauj apstiprināt jau vairākos kongresos izskanējušās tēzes par biventrikulāro stimulāciju kā izvēles metodi pie jebkuras sistoliskās funkcijas pacientiem, kuriem paredzēta „*Ablate and Pace*” ārstēšanas taktika. Šos datus palīdz objektivizēt gan QRS intervāls kā disinhronijas marķieris, gan nātrijurētiskā peptīda līmenis, kurš pārliecinoši 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 priekškambaru mirgošanu 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 ātrija izmēru izmaiņas.
3. Gan biventrikulārā (CRT), gan augstu-septālā kambaru stimulācija ir drošas un efektīvas metodes, kas veicina pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanu un samazina sirds mazspējas attīstību.
4. Sirds resinhronizācijas metode ir pārāka par citām, šobrīd zināmām pastāvīgās elektrokardiostimulācijas metodēm, ja ilgtermiņā ir nepieciešama pastāvīga kambaru stimulācija.
5. „*Ablate and Pace*” stratēģija ir pielietojama pacientiem ar pastāvīgu priekškambaru mirgošanu, 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, relatīvi 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 taхи-bradistolisisku, 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, Lejnicks 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, Lejnicks 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, Lejnicks 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, Lejnicks A. Dažādu sirds kambaru elektrostimulācijas metožu salīdzinošā efektivitāte pacientiem ar sirds mazspēju un pastāvīgu ātriju fibrilāciju // Zinātniskie Raksti RSU; 2010. 146-161.
5. Kalejs O, Jirgenšons 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, Jirgenšons 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, Lejniaks 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 torsades 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 antiarrhythmics 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 prevention 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. 144 – 151.
 21. Kalejs O, Lacis R, Jirgensons J, et al. AV Junction Catheter Ablation in Patients with chronic 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, Striķe E, Volkolakovs J, Sakne S. Dažādu pieeju efektivitāte ātriju fibrilācijas ārstēšanā ar kateterablācijas metodi mitrālās vārstules ķirurģijā. // Zinātniskie Raksti, Latvijas Medicīnas Akadēmija/Rīgas Stradiņa Universitāte; 2002. 54 – 62.
 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. 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. Monduzzi Editoriale; 2003. 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: 802-809.
27. Jirgensons J, Kalējs O. Aritmijas. Grāmatā „Klīniskā Medicīna” A. Lejnieka redakcijā. Rīga, Nacionālais Apgāds; 2010.
28. 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.
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: 873–880.
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: 1845–1853.

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: 2026–2033.
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 antiarrhythmia devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*; 2008. 117: e350–408.
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 atrioventricular 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: 83–84.
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, Bongiorno 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: 234–238.
 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: 3404–3010.
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.
 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/NEJMoa1001337).
 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. Lloyd-Jones D M, Wang T J, Leip E, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. *Circulation*; 2004.110: 1042-1046.
 66. Van Wagoner D R. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*; 2003. 26: 1572-1575.

67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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) ehr 162 first published online May 23, 2011. doi: 10. 1093.
74. Allessie 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.

75. 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.
76. 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.
77. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation. Mechanisms and Implications // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*; 2008. 1: 62-73.
78. 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.
79. 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.