

32. Sweeney M. O., Hellkamp A. S., Ellenbogen K. A. et al. for Mode Selection Trial Investigators Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, № 23. — P. 2932–2927.
33. Tse H. F., Yu C., Wong K. K. et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 1451–1458.
34. Valls-Bertault V., Fatemi M., Gilard M. et al. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation // *Europace*. — 2004. — Vol. 6. — P. 438–443.
35. Van Oosterhout M. F., Arts T., Bassingthwaighe J. B. et al. Relation between local myocardial growth and blood flow during chronic ventricular pacing // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 53, № 4. — P. 831–840.
36. Vanderheyden M., Goethals M., Anguera I. et al. Hemodynamic deterioration following radiofrequency ablation of the atrioventricular pacing system // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* — 1997. — Vol. 20. — P. 2422–2428.
37. Vernooy K., Verbeek X. A., Peschar M. et al. Relation between abnormal ventricular impulse conduction and heart failure // *J. Interv. Cardiol.* — 2003. — Vol. 16, № 6. — P. 557–562.
38. Victor F., Leclercq C., Mabo P. et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 33, № 2. — P. 311–316.
39. Wilkoff B. L., Cook J. R., Epstein A. E. et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288, № 24. — P. 3115–3123.
40. Yu C. M., Chau E., Sanderson J. E. et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodelling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 438–445.

© Е. З. ГОЛУХОВА, Т. Т. КАКУЧАЯ, 2006

УДК 616.12-008.318:616-085

ОКАЗЫВАЕТ ЛИ СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРОАРИТМОГЕННОЕ ИЛИ АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ?

Е. З. Голухова, Т. Т. Какучая

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Научно-консультативный комитет Американской Ассоциации Сердца определил сердечную ресинхронизационную терапию (СРТ) как «новый подход в лечении пациентов с симптоматической застойной сердечной недостаточностью с выраженной систолической дисфункцией сердца» [21]. Помимо улучшения множества индексов функционального статуса пациентов, СРТ может уменьшить заболеваемость и летальность при данной патологии. Согласно данным недавно проведенного метаанализа, СРТ способствовала снижению частоты летальности от прогрессирующей СН и улучшению выживаемости пациентов [3]. В двух недавно завершенных клинических исследованиях, в одном из которых СРТ использовалась в комбинации с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами, показатели общей летальности оказались довольно низкими [4, 6].

Хотя замедление прогрессирования сердечной дисфункции должно приводить к предотвращению развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в настоящее время все еще существует неопределенность в отношении наличия и степени выраженности антиаритмического эффекта са-

мой СРТ. Более того, существуют экспериментальные и клинические свидетельства проаритмогенного потенциала стимуляции левого желудочка, что диктует необходимость обеспечения функции дефибрилляции при СРТ.

СВИДЕТЕЛЬСТВА В ПОЛЬЗУ ПРОАРИТМОГЕННОГО ЭФФЕКТА СТИМУЛЯЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Фундаментальные исследования

V. Medina-Ravell и соавт. были первыми, кто обратил внимание на то, что одновременная стимуляция эндокарда ПЖ и эпикарда ЛЖ может обуславливать нефизиологическую последовательность активации ЛЖ, что может усиливать трансмуральную гетерогенность реполяризации миокарда желудочков и впоследствии приводит к удлинению интервалов $Q-T$ и $J-T$ на ЭКГ [19]. Исследователи решили оценить и сравнить влияние бивентрикулярной стимуляции, эпикардиальной стимуляции ЛЖ и эндокардиальной стимуляции ПЖ на реполяризацию желудочков, особенно на длительность интервалов $Q-T$ и $J-T$ и трансму-

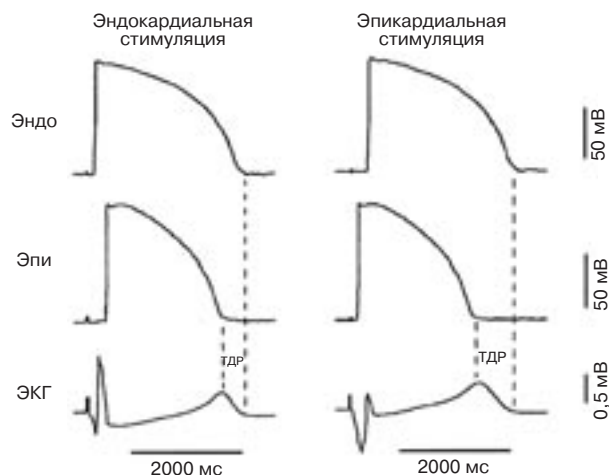


Рис. 1. Изменения длительности интервала $Q-T$ и трансмуральной дисперсии реполяризации на экспериментальной модели кролика (базовая длительность цикла – 2000 мс).

При эндокардиальной стимуляции (слева) интервал $Q-T$ и трансмуральная дисперсия реполяризации составляли 284 и 43 мс соответственно, а при эпикардиальной стимуляции (справа) – 303 и 67 мс соответственно. Однако потенциалы действия эпикарда и эндокарда оставались постоянными вне зависимости от места стимуляции [19].

ТДР – трансмуральная дисперсия реполяризации.

ральную дисперсию реполяризации, и их роль в аритмогенезе у пациентов с сердечной ресинхронизационной терапией. Клеточные механизмы изменений реполяризации желудочков стимулируемых зон изучались на экспериментальной модели кроликов: трансмембранные потенциалы действия с эндокарда и эпикарда регистрировались одновременно с трансмуральной ЭКГ. Трансмуральную дисперсию реполяризации оценивали как разницу между максимальным и минимальным временем реполяризации вдоль стенки ЛЖ. Авторы продемонстрировали, что переключение с эндокардиальной стимуляции на эпикардиальную стимуляцию приводило к изменениям последовательности активации между эпикардом и эндокардом, что ассоциировалось с удлинением интервала $Q-T$ и увеличением трансмуральной дисперсии реполяризации без параллельного увеличения длительности трансмембранных потенциалов действия эндокарда и эпикарда (рис. 1). Увеличение трансмуральной

дисперсии реполяризации проявлялось в виде более положительной и широкой T -волны на трансмуральной ЭКГ (см. рис. 1). В 6 случаях переключение с эндокардиальной стимуляции на эпикардиальную приводило к конечному увеличению интервала $Q-T$ и трансмуральной дисперсии реполяризации на 17 ± 5 и 22 ± 5 мс соответственно при базовой длительности цикла 1000 мс ($p < 0,05$). Введение дофетилида (антиаритмического препарата, увеличивающего длительность потенциала действия) в дозе от 5 до 10 нмоль/л способствовало значительному удлинению интервала $Q-T$ и трансмуральной дисперсии реполяризации, однако при эпикардиальной стимуляции данные величины были значительно больше (см. таблицу). Необходимо отметить, что эпикардиальная стимуляция способствовала большему увеличению трансмуральной дисперсии реполяризации, чем интервала $Q-T$. При введении дофетилида в эндокарде появлялась 2-я фаза ранней постдеполяризации, однако она не распространялась трансмурально при эндокардиальной стимуляции при базовой длительности цикла от 2000 до 4000 мс (рис. 2, а). При переключении же с эндокардиальной стимуляции на эпикардиальную наблюдалось трансмуральное распространение ранней постдеполяризации с возникновением желудочковых экстрасистол (ЖЭ) типа R на T (рис. 2, б). В фиксированном периоде времени количество ЖЭ типа R на T и эпизодов веретенообразной желудочковой тахикардии (ЖТ), или torsade de pointes, индуцированных с помощью ранней постдеполяризации, было значительно больше при эпикардиальной стимуляции, чем при эндокардиальной стимуляции (см. табл.).

Для очевидного представления того факта, что изменение интервала $Q-T$ у пациентов зависит от места стимуляции желудочков, необходимо предположить, что изменение участков стимуляции само по себе должно индуцировать сдвиги в трансмембранных потенциалах действия желудочков. Однако согласно результатам данного исследования изменения длительности интервала $Q-T$ и трансмуральной дисперсии реполяризации про-

Изменения реполяризации желудочков и механизмы аритмогенеза в зависимости от места стимуляции на экспериментальной модели кролика [19]

Параметры	Контрольная группа ($n=6$)			Дофетилид (5–10 нмоль/л, $n=6$)		
	$Q-T$, мс	ТДР, мс	ЖЭ типа R на T и TdP (количество)	$Q-T$, мс	ТДР, мс	ЖЭ типа R на T и TdP (количество)
Эндокардиальная стимуляция	253 ± 13	31 ± 5	0	310 ± 16	46 ± 5	97
Эпикардиальная стимуляция	270 ± 13	53 ± 8	0	329 ± 15	69 ± 4	301
p	$< 0,01$	$< 0,01$		$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$

Примечание. Базовая длительность цикла – 1000 мс для интервала $Q-T$ и ТДР; базовая длительность цикла – 2000–4000 мс для ЖЭ типа R на T и TdP.

ТДР – трансмуральная дисперсия реполяризации; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; TdP – веретенообразная ЖТ или желудочковая тахикардия torsade de pointes.

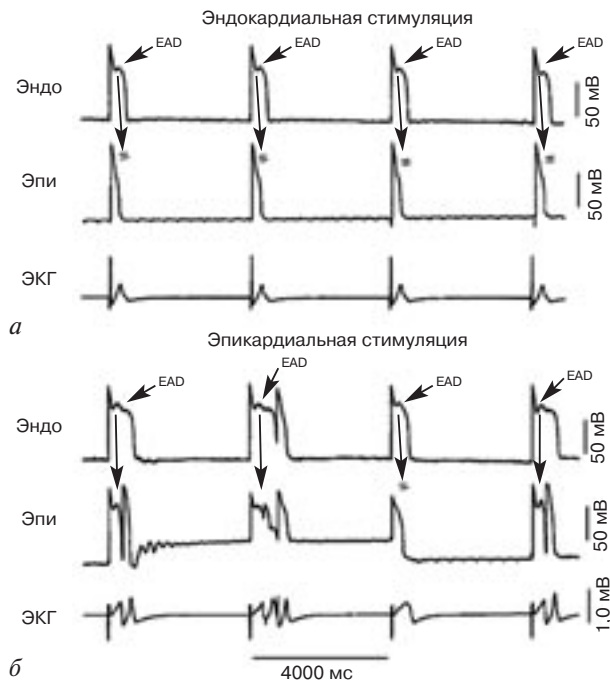


Рис. 2. Трансмуральное распространение 2-й фазы ранней постдеполяризации на экспериментальной модели кролика.

а — введение дофетилида в дозе 5 нмоль/л приводило к возникновению 2-й фазы ранней постдеполяризации в эндокарде без ее дальнейшего трансмурального распространения при эндокардиальной стимуляции; б — при переключении с эндокардиальной стимуляции на эпикардиальную наблюдалось трансмуральное распространение ранней постдеполяризации, что способствовало возникновению ЖЭ типа *R* на *T* (запись эндокардиальных потенциалов действия была частично утеряна при эпикардиальной стимуляции)[19].

EAD — ранняя постдеполяризация.

исходили при отсутствии каких-либо изменений в длительности трансмембранных потенциалов действия эпикарда и эндокарда. Теоретически, если бы потенциалы действия всех слоев миокарда желудочков были одинаковыми (мономорфными), то интервалы $Q-T$ и $J-T$ оставались бы постоянными вне зависимости от участков стимуляции при условии неизменности времени активации (длительности комплекса QRS). Однако общеизвестно, что миокард желудочков не однороден, а напротив, состоит из клеток, отличающихся друг от друга по свойствам реполяризации. В нормальных условиях деполяризация желудочков начинается с эндокарда через субэндокардиальные слои сети волокон Пуркинье и далее распространяется по стенкам желудочков. Хотя эпикард и возбуждается в последнюю очередь, он реполяризуется самый первый из-за того, что имеет самый короткий потенциал действия, запуская таким образом процесс реполяризации в обратной последовательности, чем идет процесс деполяризации [24]. На ЭКГ такая активация и последовательность реполяризации отражаются в виде положительного зубца *T*, имеющего ту же полярность, что и комплекс QRS . Таким образом, интервал $Q-T$ в норме определя-

ется участками миокарда с самым длинным потенциалом действия, характерным для субэндокардиальных слоев или эндокарда. Поэтому все факторы, которые способствуют изменению последовательности активации (возбуждению) желудочков и задержке активации субэндокарда и эндокарда, должны пролонгировать интервал $Q-T$. Это подтверждается результатами данного исследования: эпикардиальная стимуляция способствовала задержке активации в эндокарде (см. рис. 1), где длительность потенциала действия была значительно больше, чем в эпикарде, в итоге наблюдалось удлинение интервала $Q-T$.

При воспроизведении такой ситуации в желудочках сердца человека эпикардиальная стимуляция ЛЖ приводила бы к более выраженному удлинению интервала $Q-T$, чем у кроликов, из-за большего времени желудочковой активации, особенно в условиях внутрижелудочковой задержки проводимости. Формирование $Q-T$ -интервала при бивентрикулярной стимуляции обусловлено двумя векторами деполяризации и двумя векторами реполяризации. То, что интервал $J-T$ при бивентрикулярной стимуляции больше, чем при эндокардиальной стимуляции правого желудочка, но короче, чем при эпикардиальной стимуляции ЛЖ, свидетельствует об умеренном замедлении реполяризации желудочков при бивентрикулярной стимуляции. Таким же образом изменение участка стимуляции может влиять на длительность трансмуральной дисперсии реполяризации путем изменения последовательности активации. Интересно, что в данном исследовании отмечалось более выраженное удлинение трансмуральной дисперсии реполяризации, чем интервала $Q-T$. Это объясняется вкладом не только замедления активации субэндокарда и эндокарда (длинный период потенциала действия), но и ранней активацией эпикарда (короткий период потенциала действия). Пролонгированная трансмуральная дисперсия реполяризации является субстратом для развития веретенообразной ЖТ. Авторы считают, что на основании результатов данного исследования становится ясным, что вышеуказанные изменения (удлинение интервалов $Q-T$, $J-T$ и трансмуральной дисперсии реполяризации) не могут возникнуть в нормальных условиях или без наличия факторов риска развития полиморфной или веретенообразной ЖТ.

В другом недавнем исследовании проводилось изучение клеточных механизмов удлинения интервала $Q-T$ после изменения направления активации стенки ЛЖ [8]. С учетом данных предыдущих исследований, определивших вклад М-клеток в трансмуральную дисперсию реполяризации, в данном исследовании было показано, что после переключения с эндокардиальной стимуляции

на эпикардиальную стимуляцию ЛЖ при отсутствии или наличии блокады быстрого компонента калиевого тока с задержанным выпрямлением фазы реполяризации (Ikr), замедление активации и реполяризации М-клеток вместе с ранней активацией и реполяризацией эпикардиальных клеток может приводить к удлинению интервала $Q-T$, развитию трансмуральной гетерогенности и возникновению веретенообразной желудочковой тахикардии.

Данная гипотеза была также проверена на одномерной математической модели трансмуральной проводимости и на модели собаки. Результаты этих исследований показали, что в миокарде ЛЖ имеет место электрическая гетерогенность и она усиливается, когда меняют нормальное направление активации стенки желудочка. Эпикардиальная активация увеличивает трансмуральную дисперсию реполяризации, так как активация потенциала действия эпикарда и реполяризация происходят раньше, в то время как М-клетки с большой длительностью потенциала действия, локализованные в глубоких субэндокардиальных слоях, активируются и реполяризуются позже по сравнению с эндокардиальной активацией желудочка. Дополнительная задержка проведения на стыке между эпикардиальными и М-участками во время стимуляции эпикарда способствует увеличению трансмуральной дисперсии реполяризации. М-клетки играют существенную роль в удлинении интервала $Q-T$, увеличении трансмуральной дисперсии реполяризации и индукции веретенообразной ЖТ после переключения с эндокардиальной стимуляции на эпикардиальную стимуляцию миокарда ЛЖ. Замедление активации и реполяризации М-клеток в совокупности с ранней активацией реполяризации эпикардиальных клеток создают субстрат для формирования риентри.

S. Garrigue и соавт. также изучали роль вольтажа, задержки межжелудочковой проводимости и выбора стимулируемых зон в развитии желудочковых аритмий при проведении бивентрикулярной стимуляции или стимуляции ЛЖ [11]. На 8 морских свинках с ишемически смоделированными сердцами для измерения времени активации желудочков и исследования проводимости во время стимуляции ПЖ из трех участков и стимуляции ЛЖ из четырех участков использовали вольтаж-чувствительный краситель. Были построены изохронные карты активации правого и левого желудочков. Ишемию индуцировали путем постепенного уменьшения производительности перфузии наполовину в течение 5 мин. Стимуляция вершины ПЖ и основания передней стенки ЛЖ ассоциировалась с наиболее гомогенной и быстрой активацией (28 ± 9 мс и 41 ± 12 мс соответственно,

$p < 0,01$) без возникновения аритмий. В 6 случаях ЖТ индуцировали при стимуляции свободных стенок правого и левого желудочков с задержкой межжелудочкового проведения в 20 мс и превышением порога стимуляции в 6 раз. В 4-х случаях при одновременной высоковольтной стимуляции ПЖ и ЛЖ вне зависимости от зон стимуляции была индуцирована фибрилляция желудочков со сложной трехмерной структурой проведения возбуждения. Таким образом, при проведении бивентрикулярной стимуляции ишемизированного миокарда высоковольтная стимуляция в совокупности со значительным замедлением межжелудочкового проведения может инициировать развитие желудочковых аритмий, особенно когда стимуляцию ПЖ и ЛЖ осуществляют с направлением проведения, ортогональным по отношению к направлению волокон миофибрилл миокарда.

Клинические исследования

V. Medina-Ravell и соавт. изучали и сравнивали изменения длительности интервалов $Q-T$, $J-T$ и величины трансмуральной дисперсии реполяризации у 29 пациентов (из них мужчин — 23, женщин — 6) с застойной СН во время проведения эндокардиальной стимуляции ПЖ, бивентрикулярной стимуляции или эпикардиальной стимуляции ЛЖ [19]. Средний возраст пациентов составил 71 ± 8 лет. У 23 пациентов отмечалась ишемическая кардиомиопатия, у 6 — неишемическая кардиомиопатия. Все пациенты относились к III–IV ФК по NYHA (средняя ФВ ЛЖ составляла $23 \pm 7\%$) и получали медикаментозную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, дигоксин и бета-адреноблокаторы. Восемь из 29 пациентов получали поддерживающие дозы кордарона (200 или 400 мг 1 раз в день). Ни у одного из пациентов в анамнезе не было полиморфной или веретенообразной ЖТ. Правожелудочковый электрод фиксировали к эндокарду вершины ПЖ, а левожелудочковый электрод проводили в эпикардиальную вену (латеральную вену у 10 пациентов, заднелатеральную вену у 17 пациентов и заднюю вену у 2-х пациентов) через коронарный синус. Периперационные данные были получены у всех 29 пациентов, через 24 часа после операции — у 19 пациентов и в течение 1–2 недель после операции — у 12 пациентов. Измерения комплекса QRS , интервалов $Q-T$, $J-T$ (интервал от точки J до конца зубца T , не включает QRS) и трансмуральной дисперсии реполяризации (интервала между пиком и концом T -зубца — $T_{\text{пик-конец}}$) производили три независимых исследователя. Исходно отмечалось значительное замедление активации желудочков со средней длительностью комплекса QRS 154 ± 19 мс, обусловлен-

ной полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) у 14 пациентов, внутрижелудочковой задержкой активации у 13 пациентов и полной блокадой правой ножки пучка Гиса у 2-х пациентов. Бивентрикулярная стимуляция приводила к незначительному, но статистически значимому уменьшению длительности комплекса *QRS* по отношению к исходным значениям (144 ± 19 мс против 154 ± 19 мс соответственно, $p < 0,05$). Правожелудочковая эндокардиальная стимуляция и левожелудочковая эпикардиальная стимуляция, напротив, приводили к значимому удлинению времени активации желудочков. Среднее значение *Q-Tc* исходно было равно 468 ± 38 мс. При эпикардиальной стимуляции ЛЖ средняя длительность интервала *Q-Tc* оказывалась значительно больше, чем при эндокардиальной стимуляции ПЖ и бивентрикулярной стимуляции (*Q-Tc* 587 ± 35 , 544 ± 36 и 535 ± 38 мс соответственно, $p < 0,01$). Из-за того, что при правожелудочковой и левожелудочковой стимуляциях длительность комплекса *QRS* значительно превосходила таковую исходно и при бивентрикулярной стимуляции, то скорректированные *Q-T*-интервалы (*Q-Tc*) были перепроверены, особенно при частоте стимуляции более 60/мин. Иными словами, авторы заключили, что замедление активации реполяризации желудочков, обусловленное бивентрикулярной стимуляцией, могло быть маскировано относительно короткой длительностью *QRS*-комплекса. Эти выводы подтверждались тем, что длительность интервала *J-Tc* во время бивентрикулярной стимуляции была относительно меньше, чем при левожелудочковой стимуляции, но значительно больше, чем при правожелудочковой

стимуляции (350 ± 33 , 359 ± 34 и 302 ± 27 мс соответственно). Эпикардиальная стимуляция ЛЖ также приводила к значительному увеличению скорректированной трансмуральной дисперсии реполяризации по сравнению с эндокардиальной стимуляцией ПЖ (197 ± 26 мс против 163 ± 25 мс соответственно; $n=29$; $p < 0,01$). Частые желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) типа *R* на *T*, индуцированные при бивентрикулярной стимуляции и ЛЖ-стимуляции, наблюдались у 4-х из 29 пациентов и у одного из них привели к развитию рецидивирующих эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ, а у другого — к непрерывной веретенообразной ЖТ с необходимостью применения множественных электрических разрядов. Желудочковые экстрасистолы типа *R* на *T* полностью подавлялись при ПЖ-стимуляции. У всех 4-х пациентов отмечалось более значительное удлинение *J-Tc* и трансмуральной дисперсии реполяризации при бивентрикулярной или ЛЖ стимуляции, чем при стимуляции ПЖ.

На рис. 3 показано развитие веретенообразной ЖТ при бивентрикулярной стимуляции или эпикардиальной стимуляции ЛЖ у мужчины с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ФВ ЛЖ 18%). За 4 года до включения в настоящее исследование пациенту была выполнена имплантация однокамерного кардиовертера-дефибриллятора и двухкамерного электрокардиостимулятора в связи с индуцируемой мономорфной ЖТ и атриовентрикулярной блокадой. При запуске бивентрикулярной стимуляции у пациента возникло 13 эпизодов веретенообразной ЖТ, сопровождаемых таким же количеством разрядов кардиовертера-дефибриллятора. Инфузия кордарона, начатая

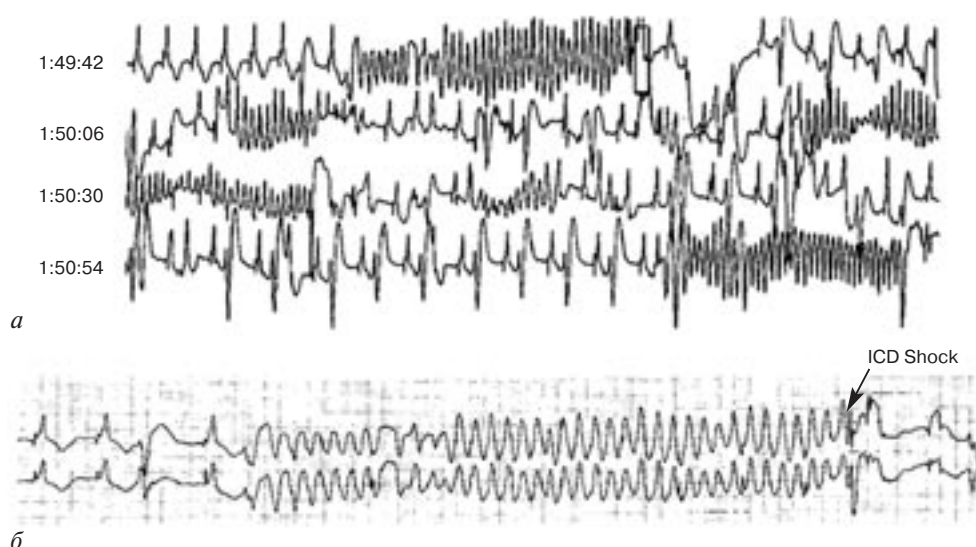


Рис. 3. Развитие веретенообразной ЖТ при бивентрикулярной стимуляции.

a — через 3–4 часа от начала бивентрикулярной стимуляции отмечались непрерывные ЖЭ типа *R* на *T* и веретенообразная ЖТ; ЖЭ типа *R* на *T* адекватно идентифицировались устройством; *б* — типичный эпизод веретенообразной ЖТ, который был устранен разрядом кардиовертера-дефибриллятора (ICD Shock) [19].

сразу после первого эпизода тахикардии, оказалась неэффективной. После выявления того факта, что удлинение интервала $Q-T$ и развитие веретенообразной ЖТ были обусловлены местом стимуляции, устройство перепрограммировали на эндокардиальную стимуляцию ПЖ, и тахикардии прекратились. На следующий день вновь подключили бивентрикулярную стимуляцию, что привело к возникновению устойчивых и неустойчивых эпизодов веретенообразной ЖТ через 4 часа от начала стимуляции (рис. 4). Переключение на эндокардиальную стимуляцию ПЖ полностью и сразу подавило тахикардию и экстрасистолию. В конечном итоге пациента выписали с режимом эндокардиальной стимуляции ПЖ и на поддерживающих дозах кордарона (200 мг в день). В течение 10 дней наблюдения после выписки из стационара у пациента не было выявлено эпизодов веретенообразной ЖТ.

Авторы данного исследования пришли к выводу, что у субпопуляции пациентов с неишеми-

ческой дилатационной кардиомиопатией и с вторичным удлинением интервала $Q-T$ вследствие СН, электролитных изменений или приема антиаритмических препаратов III класса (увеличивающих длительность потенциала действия), дальнейшее удлинение интервала $Q-T$ и увеличение трансмуральной дисперсии реполяризации в результате бивентрикулярной стимуляции или эпикардиальной стимуляции ЛЖ может привести к потенциальному риску развития веретенообразной ЖТ. Аналогичные случаи возникновения желудочковых аритмий или усугубления состояния сразу после СРТ были темой сообщений А. Cori, S. Galvao, J. Guerra, C. Leclercq, B. Merkely [7, 9, 13, 16, 20]. В исследовании S. Cazeau двое пациентов умерли через короткий период времени после СРТ [5]. Хотя точная причина внезапных сердечных смертей после бивентрикулярной стимуляции неизвестна, необходимо принимать во внимание зависимое от места стимуляции возникновение веретенообразной ЖТ, обусловлен-

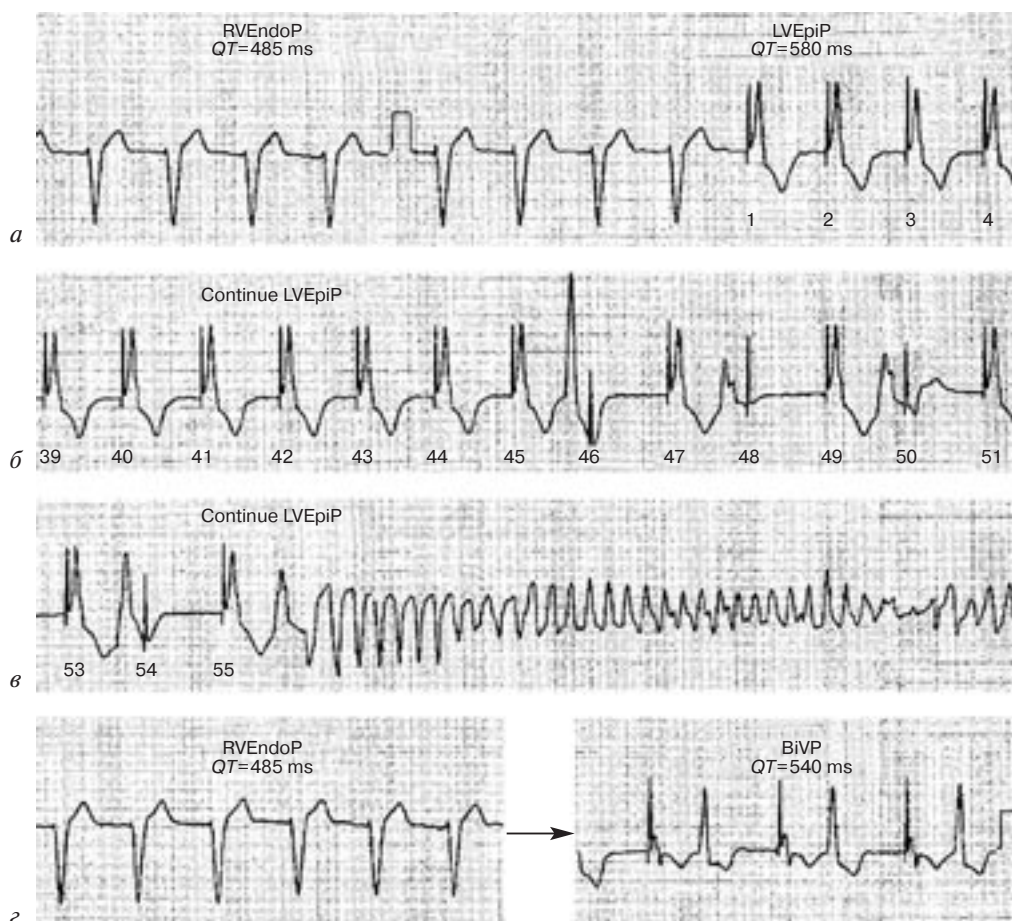


Рис. 4. Изменения интервала $Q-T$, возникновение ЖЭ типа R на T и веретенообразной ЖТ в зависимости от места стимуляции.

a — при эндокардиальной стимуляции ПЖ ($R-R$ интервал 840 мс) интервал $Q-T$ составил 485 мс. Сразу после переключения на эпикардиальную стимуляцию ЛЖ (режим VOO) интервал $Q-T$ увеличился до 580 мс; *б* — с 46 комплекса эпикардиальной стимуляции ЛЖ начали появляться ЖЭ типа R на T ; *в* — с 55 комплекса ЖЭ типа R на T индуцировали веретенообразную ЖТ, которая была устранена разрядом дефибриллятора; *г* — переключение с эндокардиальной стимуляции ПЖ на бивентрикулярную стимуляцию привело к удлинению интервала $Q-T$ на 55 мс, с последующим возникновением ЖЭ типа R на T [19].

ное замедлением реполяризации желудочков и увеличением трансмуральной дисперсии реполяризации. Электрофизиологические изменения при хронической СН, особенно при неишемической дилатационной кардиомиопатии, включают возникновение спонтанных ранних постдеполяризаций и увеличение трансмуральной дисперсии реполяризации — известные факторы риска развития веретенообразной ЖТ [25]. Эпикардальная стимуляция ЛЖ и бивентрикулярная стимуляция ЛЖ могут повышать вероятность развития веретенообразной ЖТ у пациентов с ХСН путем увеличения трансмуральной дисперсии реполяризации. Увеличение трансмуральной дисперсии реполяризации повышает риск развития веретенообразной ЖТ двумя путями: 1) облегчает механизмы возникновения ранних постдеполяризаций, что способствует появлению желудочковых экстрасистол типа *R* на *T*, которые способны инициировать веретенообразную ЖТ (рис. 2, б); 2) может служить субстратом риентри и поддерживать веретенообразную ЖТ [2, 24]. Поэтому бивентрикулярная стимуляция или эпикардальная стимуляция ЛЖ могут способствовать возникновению веретенообразной ЖТ в клинических ситуациях, ассоциированных с механизмом ранних постдеполяризаций, таких как неишемическая дилатационная кардиомиопатия, или с использованием препаратов, увеличивающих интервал *Q—T*, или с феноменом каскада — так называемой последовательностью short-long-short (см. рис. 4). Эндокардиальная стимуляция ПЖ, при которой градиент реполяризации желудочков обратим с самой поздней реполяризацией эпикарда, напротив, подавляет трансмуральное распространение ранних постдеполяризаций от субэндокардиальных слоев или от эндокарда к эпикарду и тем самым предотвращает развитие веретенообразной ЖТ.

С учетом вышесказанного необходимо подчеркнуть, что общая частота развития веретенообразной ЖТ при бивентрикулярной стимуляции или стимуляции ЛЖ может быть низкой, так как условиями для ее возникновения служат ранние постдеполяризации (триггер) и увеличение трансмуральной дисперсии реполяризации. Поэтому в течение 24 часов после операции должен производиться постоянный мониторинг для своевременного выявления зависимого от места стимуляции удлинения интервала *Q—T*, желудочковой эктопической активности (желудочковых экстрасистол типа *R* на *T*) и эпизодов веретенообразной ЖТ, особенно у пациентов с неишемической кардиомиопатией и у пациентов, получающих препараты, увеличивающие продолжительность потенциала действия. Имплантируемые кардиовертеры-

дефибрилляторы могут оказаться необходимым компонентом терапии у таких пациентов из группы риска.

СВИДЕТЕЛЬСТВА В ПОЛЬЗУ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА СТИМУЛЯЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Фундаментальные исследования

Возможно, изменения, которые описывают при эпикардальной стимуляции ЛЖ в экспериментальных исследованиях, могут возникать лишь в течение первых нескольких часов после ЛЖ-стимуляции у людей. По данным предыдущих исследований, изменения последовательности трансмуральной активации могут приводить к длительным изменениям реполяризации сердца (электрическому ремоделированию) [12, 17]. Необходимы дальнейшие исследования, для того чтобы определить, исчезают или уменьшаются со временем в отдаленном периоде наблюдения проаритмогенные эффекты, возможно, обусловленные СРТ. В настоящее время нет свидетельств о наличии или степени изменения электрического ремоделирования после проведения СРТ.

Клинические исследования

Существуют доказательства того, что структурные изменения и изменения сократимости ЛЖ после СРТ оказывают благоприятное действие в плане уменьшения частоты возникновения спонтанных и индуцируемых желудочковых тахикардий. Для того чтобы выяснить, снижает ли СРТ потребность в антитахикардической стимуляции, S. Higgins и соавт. решили проанализировать пациентов, которые были включены в двойное слепое рандомизированное исследование Ventak CHF [14]. Критериями включения в исследование являлись: симптоматическая СН (II или более ФК по NYHA), ФВ ЛЖ менее 35% и длительность комплекса *QRS*, равная или превышающая 120 мс. Авторами были отобраны 54 пациента (из них 74,1% мужчин), средний возраст которых составил 65 ± 10 лет. По ФК СН пациенты распределялись следующим образом: 22% относились ко II ФК по NYHA, 65% — к III ФК и 13% — к IV ФК. У 70% пациентов наблюдалась ишемическая кардиомиопатия, у остальных — неишемическая дилатационная кардиомиопатия. У 80% пациентов отмечалась полная блокада левой ножки пучка Гиса, у 7% — полная блокада правой ножки пучка Гиса и у 13% — неспецифические нарушения внутрижелудочковой проводимости. В исследование не включали пациентов, которым требовалась постоянная электрокардиостимуляция в связи с нарушениями проводимости, или пациентов с хрониче-

ческой фибрилляцией предсердий. Пациентам был имплантирован трехкамерный электрокардиостимулятор для бивентрикулярной стимуляции с функцией дефибрилляции с трансвенозно проведенным правожелудочковым электродом и левожелудочковым электродом, фиксированным к эпикарду ЛЖ (средним или верхушечным участкам передней или боковой стенок ЛЖ) через торакотомический доступ. Основными показаниями к имплантации устройства с функцией дефибрилляции (кардиовертера-дефибриллятора) являлись: симптоматические мономорфные ЖТ у 43% пациентов, неустойчивые ЖТ, отвечающие критериям MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial), у 30% пациентов, фибрилляция желудочков (ФЖ) у 15% пациентов и полиморфные ЖТ у 9%.

Через месяц после имплантации вышеописанного устройства пациенты были рандомизированы на первые 3 месяца программируемой бивентрикулярной стимуляции (в режиме BV VDD), при этом пациенты не были информированы о конкретном режиме стимуляции, а затем на следующие 3 месяца без стимуляции. 9 пациентов умерли до завершения обоих периодов протокола исследования, один пациент вышел из исследования. У 2-х пациентов возникли технические проблемы с левожелудочковыми электродами (трещины, разрывы), которые не были ликвидированы, и эти пациенты были исключены из анализа, 4 пациента вышли из исследования на 2-м этапе, а у 6 не оказалось накоплено достаточного количества данных во второй фазе исследования. Таким образом, из 54 пациентов анализу были подвергнуты 32 пациента. Учитывались эпизоды тахикардии, требующие разрядов дефибриллятора, и эпизоды с необходимостью антитахикардитической стимуляции (эти методы обозначались термином «терапия желудочковых тахикардий»). Из 32 пациентов 13 (41%) получали необходимую терапию желудочковых тахикардий один раз в 6 месяцев после имплантации устройства, у 5 (16%) пациентов наблюдался один эпизод тахикардии во время бивентрикулярной стимуляции, в то время как у 11 (34%) пациентов отмечался один эпизод тахикардии при отсутствии стимуляции. Три пациента (9%) получили «терапию» во время обеих фаз исследования, а два пациента — только во время периода с бивентрикулярной стимуляцией. Таким образом, из тех пациентов, у кого отмечалась дефибрилляция (13), 8 из 13 дефибрилляций (62%) наблюдались во время периода исследования без стимуляции, 2 дефибрилляции (15%) — только во время периода с бивентрикулярной стимуляцией и 3 (23%) — во время обоих периодов исследования. Всего было выявлено 20 «терапевтических»

эпизодов у 32 пациентов ($0,6 \pm 2,1$) во время периода с бивентрикулярной стимуляцией, тогда как во время периода без стимуляции в той же группе пациентов было отмечено 44 «терапевтических» эпизода ($1,4 \pm 3,5$), разница была статистически значимой ($p=0,035$). Интересным оказался тот факт, что хотя дефибрилляция и антитахикардитическая стимуляция были менее частыми при бивентрикулярной стимуляции, в случае возникновения их необходимости частота антитахикардитических эпизодов была такой же, как в группе пациентов без стимуляции.

Таким образом, авторы пришли к выводу, что хотя СРТ не исключает необходимости в дополнительной функции дефибрилляции, она может снизить потребность в антитахикардитической терапии (дефибрилляции и антитахикардитической стимуляции) в целом. Объяснением этому служат несколько механизмов: уменьшение замедления проводимости в желудочках при бивентрикулярной стимуляции, что может способствовать уменьшению ригидности, возможность избежать пауз-зависимых тахикардий, снижение концентрации норадреналина в плазме крови, а также других эффектов, инициирующих аритмии. Хотя в данном исследовании об этом не сообщается, но улучшение показателей гемодинамики (как следствие уменьшения клинических симптомов СН), возможно, вносит вклад в уменьшение необходимости антитахикардитической терапии при бивентрикулярной стимуляции. Многими исследователями было показано, что потребность в терапии имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами была меньше у пациентов с компенсированной ХСН. Возможным объяснением этому может служить уменьшение замедлений проводимости в результате уменьшения камер сердца. Однако прямых доказательств вышеизложенных предположений нет. Необходимо отметить, что используемая конфигурация системы электродов не позволяла точно дифференцировать правожелудочковую стимуляцию от бивентрикулярной стимуляции, поэтому полученные результаты могли быть следствием как правожелудочковой, так и бивентрикулярной стимуляции. Наконец, необходимо подчеркнуть, что несмотря на снижение потребности в антитахикардитической терапии, летальность в данном исследовании была высокой (возможно, из-за включения в исследование тяжелых пациентов — 78% с III–IV ФК СН по NYHA).

Ряд других исследователей также показали, что бивентрикулярная стимуляция ассоциировалась с уменьшением индукции мономорфных ЖТ [15, 26]. Некоторые исследователи указывают на возможность подавления желудочковых тахикардий с помощью бивентрикулярной стимуляции [10,

22]. В настоящее время нет свидетельств о влиянии бивентрикулярной стимуляции или эпикардиальной стимуляции ЛЖ на частоту развития полиморфных или веретенообразных ЖТ (в исследовании S. Higgins и соавт. оценивалось влияние бивентрикулярной стимуляции на необходимость применения антитахикардической терапии для мономорфных ЖТ). Известно, что механизмы, лежащие в основе возникновения мономорфных ЖТ, отличаются от механизмов, ответственных за развитие полиморфных или веретенообразных ЖТ. Большинство мономорфных ЖТ могут быть индуцированы с помощью ЖЭ любого типа и могут поддерживаться фиксированным кругом риентри, например, рубцовым миокардом желудочка, а полиморфные или веретенообразные ЖТ часто инициируются ЖЭ типа R на T и поддерживаются функциональным кругом риентри, например, увеличенной трансмуральной дисперсией реполяризации.

СРТ может способствовать улучшению некоторых маркеров электрической нестабильности или уязвимости желудочков, что расценивается как косвенное свидетельство антиаритмического эффекта СРТ. Так, в двух исследованиях оценивали вариабельность сердечного ритма (ВСР) у пациентов с СРТ во время периодов со стимуляцией и без стимуляции [1, 18]. В исследовании P. Adamson ВСР исследовали у 50 пациентов с имплантированными устройствами для бивентрикулярной стимуляции. Пациенты были рандомизированы на две группы: с активированной бивентрикулярной стимуляцией ($n=25$) и без активированной бивентрикулярной стимуляции ($n=25$) [1]. ВСР оценивалась как стандартное отклонение длительности предсердного цикла, определяемое компьютерной программой в течение 2-х месяцев постоянного наблюдения. Сравнение ВСР в группах пациентов с СРТ и без СРТ показало, что ВСР была выше в группе с СРТ по сравнению с группой без СРТ (148 ± 47 мс против 118 ± 45 мс соответственно; $p=0,02$), несмотря на незначимую разницу в средней длительности предсердного цикла (844 ± 129 мс в группе с СРТ против 851 ± 110 мс в группе без СРТ; $p=0,82$). Авторы сделали заключение, что СРТ способствует смещению активности вегетативной нервной системы в более благоприятную сторону, менее зависимую от симпатической активации. Об увеличении ВСР при СРТ сообщали также другие авторы, однако они использовали традиционное холтеровское мониторирование ЭКГ для оценки параметров ВСР [18].

В ряде исследований было установлено, что микровольтные альтернации T-зубца являются мощным независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и вне-

запной сердечной смерти. G. Turitto и соавт. исследовали вероятность появления микровольтных альтернаций T-зубца при различных режимах стимуляции у пациентов с СРТ [23]. Микровольтные альтернации T-зубца регистрировали с помощью коммерческой компьютерной установки у 16 пациентов с предсердной стимуляцией (AAI), во время DDD-RV- и DDD-BiV- режимов стимуляции при одинаковой частоте стимуляции 110/мин и короткой атриовентрикулярной задержке, для того чтобы получить захват желудочков. Критериями наличия положительных микровольтных альтернаций T-зубца являлись: альтернации более 1 мин с квадратным корнем мощности альтернаций более $1,9 \mu\text{v}$ и соотношением альтернаций (отношение альтернаций к стандартному отклонению исходного уровня шума) более 3 в одном или более чем одном ортогональном отведении или в 2-х или более чем 2-х прекардиальных отведениях. Оказалось, что AAI и правожелудочковая стимуляция ассоциировались с высокими показателями микровольтной альтернации T-зубца (и соответственно с высокой вероятностью развития желудочковых тахикардий), в то время как бивентрикулярная стимуляция ассоциировалась с низкими показателями (индексами) микровольтной альтернации T-зубца.

Таким образом, существующие данные поддерживают гипотезу о том, что СРТ оказывает благоприятное действие на структурное и электрическое ремоделирование при застойной СН. Однако все еще остается не ясным, устранит ли подобный эффект СРТ необходимость в подключении к бивентрикулярным устройствам функции дефибрилляции. Этот вопрос требует дальнейшего изучения и получения отдаленных результатов исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adamson P. B., Kleckner K. J., VanHout W. L. et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 266–269.
2. Antzelevitch C., Shimizu M., Yan G. X. et al. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 1124–1152.
3. Bradley D. J., Bradley E. A., Baughman K. L. et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. A meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA*. — 2003. — Vol. 289. — P. 730–740.
4. Bristow M. R., Saxon L. A., Boehmer J. et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic failure // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 2140–2150.
5. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T. et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay // *Ibid.* — 2001. — Vol. 344. — P. 873–880.
6. Cleland J. G. F., Daubert J.-C., Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure // *Ibid.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1539–1549.

7. Cori A. D., Bongiorno M. G., Arena G. et al. New-onset ventricular tachycardia after cardiac resynchronization therapy // J. Interv. Card. Electrophysiol. — 2005. — Vol. 12. — P. 231–235.
8. Fish J. M., Di Diego J. M., Nesterenko V. et al. Epicardial activation of the left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization. Implications for biventricular pacing // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2136–2142.
9. Galvao S. S., Barcellos C. M., Vasconcelos J. T. et al. Ventricular resynchronization through biventricular cardiac pacing for the treatment of refractory heart failure in dilated cardiomyopathy // Arq. Bras. Cardiol. — 2002. — Vol. 78. — P. 39–50.
10. Garrigue S., Barold S. S., Hocini M. et al. Treatment of drug refractory ventricular tachycardia by biventricular pacing // Pacing Clin. Electrophysiol. — 2000. — Vol. 23. — P. 1700–1702.
11. Garrigue S., Reuter S., Efimov I. R. et al. Optical mapping technique applied to biventricular pacing: potential mechanisms of ventricular arrhythmias occurrence // Ibid. — 2003. — Vol. 26 (1 Pt. 2). — P. 197–205.
12. Geller J. C., Rosen M. R. Persistent T-wave changes after alteration of the ventricular activation sequence: new insights into cellular mechanisms of cardiac memory // Circulation. — 1993. — Vol. 88. — P. 1811–1819.
13. Guerra J. M., Wu J., Miller J. M. et al. Increase in ventricular tachycardia frequency after biventricular implantable cardioverter defibrillator upgrade // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2003. — Vol. 14. — P. 1245–1247.
14. Higgins S. L., Yong P., Sheek D. et al. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy: Ventak CHF Investigators // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 824–827.
15. Kowal R. C., Wasmund S. L., Smith M. L. et al. Biventricular pacing reduces the induction of monomorphic ventricular tachycardia: potential mechanism for arrhythmia suppression // Heart Rhythm. — 2004. — Vol. 1. — P. 295–300.
16. Leclercq C., Alonso C., Revault F. et al. Medium-term results of multisite biventricular stimulation in severe cardiac failure (in French) // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. — 2002. — Vol. 95. — P. 253–259.
17. Libbus I., Rosenbaum D. S. Transmural action potential changes underlying ventricular electrical remodeling // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2003. — Vol. 14. — P. 394–402.
18. Livanis E. G., Flevary P., Theodorakis G. N. et al. Effect of biventricular pacing on heart rate variability in patients with chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail. — 2003. — Vol. 5. — P. 175–178.
19. Medina-Ravell V. A., Lankipalli R. S., Yan G. X. et al. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong Q–T interval and increase transmural dispersion of depolarization. Does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 740–746.
20. Merkely B., Geller L., Bartha E. et al. Multichamber pacing: a new non-pharmacologic method for the treatment of severe heart failure (in Hungarian) // Magyar Seb. — 2001. — Vol. 54 (Suppl.). — P. 47–52.
21. Strickberger S. A., Contu J., Daoud E. G. et al. Patient selection for cardiac resynchronization therapy // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 2146–2150.
22. Tanabe Y., Chinushi M., Washizuka T. et al. Suppression of electrical storm by biventricular pacing in a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy and ventricular tachycardia // Pacing Clin. Electrophysiol. — 2003. — Vol. 26 (Pt. 1). — P. 101–102.
23. Turitto G., Houy S., Gupta R. et al. Right ventricular but not biventricular pacing increases markers of ventricular electrical instability // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43 (Suppl. A). — P. 149A.
24. Yan G. X., Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 1928–1936.
25. Yan G. X., Rials S. J., Wu Y. et al. Ventricular hypertrophy amplifies transmural repolarization dispersion and induces early afterdepolarization // Amer. J. Physiol. — 2001. — Vol. 281. — P. H1968–H1975.
26. Zagrodzky J. D., Ramaswamy K., Page R. L. et al. Biventricular pacing decreases the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy // Amer. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 87. — P. 1208–1210.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.124.2:617-089.843

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩИХ ЭПИКАРДИАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ В ЛЕВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК

Л. А. Бокерия, З. Б. Махалдiani, М. Б. Биниашвили

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Приблизительно 30% пациентов с хронической сердечной недостаточностью имеют внутрижелудочковые нарушения проводимости, которые вызывают потерю механической желудочковой синхронизации [15]. Желудочковая десинхронизация является причиной задержки сокращения свободной стенки левого желудочка по

отношению к перегородке, что в свою очередь обуславливает неадекватную работу сердца и нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ [4, 19].

Левожелудочковая или бивентрикулярная стимуляция позволяет обеспечить механическую ресинхронизацию перегородки и свободной стенки