

А.Ю.Рычков, В.А.Кузнецов, Е.Л.Дюрягина,  
Н.Ю.Хорькова, Э.Н.Дубровская, В.Е.Харац

## ЧАСТОТА МОТИВИРОВАННЫХ СРАБАТЫВАНИЙ ИМПЛАНТИРОВАННЫХ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЯТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»

*С целью изучения частоты мотивированных срабатываний имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора при первичной и вторичной профилактике внезапной сердечной смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в условиях реальной клинической практики обследованы 199 пациентов в возрасте 56±11 лет.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, антитахикардическая терапия.

*To study frequency of appropriate activations of implanted cardioverters-defibrillators for primary and secondary prevention of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure in real clinical practice, 199 patients aged 56±11 years were examined.*

**Key words:** chronic heart failure, sudden cardiac death, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, implantable cardioverters-defibrillators, antitachycardic therapy.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) существенно увеличивает риск развития внезапной сердечной смерти (ВСС) от жизнеугрожающих желудочковых тахикардий: желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ) [1]. Результаты ряда исследований показали, что имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) достоверно снижают показатель общей смертности среди кардиологических больных с высоким риском ВСС [2, 3]. Анализ выживаемости в группе больных с имплантированными ИКД показал, что и мотивированные шоки, и эпизоды антитахикардической стимуляции (АТС), ассоциированы с повышением риска смерти от всех причин [4-6]. Основным фактором, определяющим частоту мотивированных срабатываний ИКД, являются наличие ранее зарегистрированных устойчивых ФЖ и ЖТ, то есть вторичная профилактика ВСС [4]. Данные о частоте мотивированных срабатываний в реальной клинической практике немногочисленны и противоречивы [7-9]. Поэтому целью работы явилось изучение частоты мотивированных срабатываний имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора при первичной и вторичной профилактике внезапной сердечной смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в условиях реальной клинической практики.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью первичной и вторичной профилактики ВСС ИКД, в том числе с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ-Д), в клинике Филиала НИИ кардиологии «Тюменского кардиологического центра» с 2002 по 2013 гг. были имплантированы 199 пациентам. Основные клиничко-демографические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Проведен ретроспективный анализ данных, полученных в ходе диспансерного наблюдения пациентов. Каждые 6 месяцев в период до трех лет оценивались

зарегистрированные имплантированными устройствами события. Причина срабатывания определялась по эндограмме из памяти прибора. Мотивированным срабатыванием считали шоки и эпизоды АТС, возникающие на фоне зарегистрированной ФЖ, определяемой как нерегулярный ритм с частотой более 200 в минуту, или ЖТ, определяемой как правильный ритм с деформацией желудочкового комплекса и частотой 180-250 в минуту.

Статистическую обработку проводили с помощью электронного пакета прикладных программ Statistica, версия 7.0 для Windows. Показатели представлены в виде средней арифметической величины ± стандартного отклонения. Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при отличии от нормального - использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Соответствие бинарных данных оценивалось по критерию Хи-квадрат с поправкой Йетса. Данные до конечной точки первое мотивированное срабатывание оценивались методом кривых Каплана-Майера и сравнивались по критерию Log rank. Для оценки влияния на частоту регистрации конечной точки типа профилактики и различий клиничко-демографических факторов, приведенных в табл. 1, применялся регрессионный анализ Кокса. Уровень значимости был принят  $p < 0,05$ .

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении клинических характеристик пациентов в группе первичной профилактики ВСС отмечена большая выраженность ХСН, как по функциональному классу, так и по данным ультразвукового исследования. Вероятно, этим объяснялась и большая частота использования комбинированных систем СРТ-Д. Различия можно объяснить особенностями показаний для имп-

лантации [2, 3]. В группе вторичной профилактики основным критерием было наличие в анамнезе устойчивых ФЖ или ЖТ, а в группе первичной профилактики низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Выявленные различия были учтены при последующем анализе полученных данных.

За период наблюдения умер 31 пациент. Основной причиной смерти была декомпенсация сердечной недостаточности. Соответственно тяжести ХСН в группе первичной профилактики отмечена тенденция к более высокой частоте летальных исходов - 29 (17%) в сравнении с группой вторичной профилактики - 2 (6%) ( $p=0,209$ ). Анализ кривых Каплана-Майера также не выявил значимых различий в выживаемости пациентов ( $p=0,350$ ), что могло определяться недостаточным количеством наблюдавшихся больных и зарегистрированных событий.

В течение первых трех лет наблюдения мотивированные срабатывания функции ИКД зарегистрированы у 33 (17%) пациентов. Первое срабатывание в виде АТС зарегистрировано у 9 пациентов, из них у двух в последующем наблюдались мотивированные шоки. В остальных 24 случаях шок был первым срабатыванием. По данным регистрации эндограммы имплантируемые устройства причиной явилась фибрилляция желудочков у 9 и частая желудочковая тахикардия у 24 пациентов.

Кумулятивная выживаемость без возникновения конечной точки первое мотивированное срабатывание (рис. 1) составила 93% за 12 месяцев, 88% за 24 месяца и 83% за 36 месяцев в группе первичной профилактики ВСС и 84%, 70% и 64%, соответственно, в группе вторичной профилактики ВСС (Log rank  $p=0,016$ ).

Результаты оценки взаимосвязи типа профилактики ВСС, а также основных клинико-демографических характеристик пациентов с регистрацией первого мотивированного срабатывания имплантированных систем с использованием регрессионного анализа Кокса представлены в табл. 2.

Мета-анализ 7 крупнейших исследований по применению ИКД показал, что мотивированные срабатывания, включая шоки и АТС, могут наблюдаться с частотой до 64% пациентов при наблюдении от 20 до 45 месяцев [10]. Наиболее высокая частота срабатываний регистрировалась при вторичной профилактике ВСС. В исследовании AVID кумулятивная частота шоков и АТС составила 68% за первый год, 81% за два и 85% за три года в группе пациентов с ЖТ в анамнезе и 39%, 53% и 69%, соответственно, в группе пациентов ранее переживших ФЖ [11]. В клиническом исследовании по первичной профилактике ВСС MADIT-II кумулятивная частота мотивированных срабатываний в те же сроки наблюдения составляла 17%, 27% и 35% [12].

В нашем исследовании анализ кривых выживаемости без достижения конечной точки позволил оценить частоту первого мотивированного срабатывания как 7% за 12 месяцев, 12% за 24 месяца и 17% за 36 месяцев в группе первичной профилактики ВСС, и 16%, 30% и 36%, соответственно, в группе вторичной профилактики ВСС. То есть меньше, чем в рандомизированных клинических исследованиях, что могло определяться совершенствованием со временем систем и технологии применения ИКД [4], более оптимальным программированием устройств [13]. У 48% наших пациентов были имплантированы СРТ-Д, а в исследовании MADIT-CRT показано снижение частоты не только

Таблица 1.

#### Клиническая характеристика пациентов

	Все пациенты		Группа первичной профилактики (n=168)		Группа вторичной профилактики (n=31)		P*
	n.	%	n	n	n.	%	
Мужчины (число)	174	87%	147	87,5%	27	87%	0,816
Женщины (число)	25	13%	21	12,5%	4	13%	
Возраст (лет)	56±11	57±10	55±12	p=0,296			
ИБС	151	76%	123	73,2%	28	90,3%	0,069
Неишемическая КМП	48	24%	45	26,8%	3	9,7%	
ФК по NYHA							<0,001
I	16	8%	3	1,8%	13	42%	
II	137	69%	121	72%	16	51,6%	
III	46	23%	44	26,2%	2	6,4%	
Средняя ФВ ЛЖ (%)	33±8		31±7		41±10		p=0,004
ФВ ЛЖ > 30%	123	62%	96	57%	27	87%	0,003
ФВ ЛЖ ≤ 30%	76	38%	72	43%	4	13%	
СРТ-Д	95	48%	100	59%	4	13%	<0,001
ИКД	104	52%	68	41%	27	87%	

где, \* - достоверность различий между группами первичной и вторичной профилактики, ИБС - ишемическая болезнь сердца, КМП - кардиомиопатия, ФК по NYHA - функциональный класс по классификации New York Heart Association, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ИКД - имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы; СРТ-Д - комбинированные системы сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией ИКД

летальных исходов, но и зарегистрированных ФЖ/ЖТ, приводивших к мотивированным срабатываниям функции ИКД [14].

Существенную роль могло сыграть и совершенствование лечения ХСН. Адекватная медикаментозная терапия позволяет снизить не только смертность, но и частоту мотивированных срабатываний [4]. У пациентов, включенных в исследование GRADE, при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина частота мотивированных шоков за 1, 3 и 5 лет составила 7,7%, 16,7% и 18,5% в сравнении с 13,2%, 27,5 и 32,0% без лечения препаратами этих групп [15].

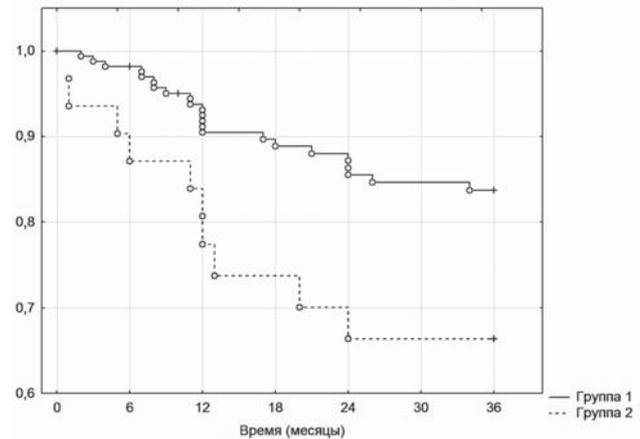
Данные о частоте мотивированных срабатываний в публикациях, оценивающих опыт отдельных центров и данные регистров, противоречивы, так как во многом определяются составом пациентов и длительностью наблюдения. При наблюдении пациентов с ИКД до 12 лет и пациентов с СРТ-Д до 8 лет кумулятивная частота мотивированных срабатываний устройств составляла 58% для ИКД и 39% для СРТ-Д [16]. Риск мотивированных срабатываний в группе вторичной профилактики ВСС на 75% выше, чем в группе первичной профилактики, за 5 лет кумулятивная частота событий составляет 37% и 51% [8]. Большая частота шоков и эпизодов АТС в группе вторичной профилактики ВСС наблюдалась и у наших пациентов.

В субанализе исследования MADIT-CRT не только тип устройства, но также пол и этиология поражения миокарда достоверно влияли на риск возникновения ЖТ/ФЖ [17]. Как факторы, повышающие частоту мотивированных срабатываний ИКД, могут также рассматриваться низкая ФВ ЛЖ и возраст пациентов [4, 18]. В нашем исследовании повышение риска было ассоциировано не только с вторичной профилактикой ВСС, но и с возрастом пациентов, а снижение риска с применением комбинированных систем СРТ-Д (табл. 2).

При проведении регрессионного анализа Кокса не выявлено влияния на относительный риск возникновения желудочковых тахикардий, приводящих к срабатыванию функции ИКД, таких клиничко-демографических факторов, как пол, ишемический или неишемический характер кардиомиопатии, тяжесть течения ХСН, ФВ ЛЖ, что может быть обусловлено меньшим количеством и иным составом пациентов.

Таким образом, по данным диспансерного наблюдения длительностью до трех лет частота регистрации первых мотивированных срабатываний ИКД

была меньше, чем в рандомизированных клинических исследованиях, и составила 7% за 12 месяцев, 12% за 24 месяца и 17% за 36 месяцев в группе первичной профилактики ВСС, и 16%, 30% и 36%, соответственно, в группе вторичной профилактики ВСС. Повышение риска возникновения желудочковых тахикардий, приводящих к срабатыванию функции ИКД, было ассоциировано с вторичной профилактикой и возрастом пациентов, а снижение риска с применением комбинированных систем СРТ-Д.



**Рис. 1. Кривые Каплана-Майера: пациенты (в %) без первого мотивированного срабатывания в группах первичной (группа 1) и вторичной (группа 2) профилактики внезапной сердечной смерти (Log rank  $p=0,016$ ).**

**Таблица 2.**

**Взаимосвязь клиничко-демографических характеристик пациентов с риском регистрации конечной точки (первое мотивированное срабатывание)**

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Тип профилактики	2,4	1,1-5,0	0,021
Пол	0,5	0,1-2,1	0,333
Возраст	1,0	1,0-1,1	0,049
Диагноз	0,9	0,4-1,9	0,741
ФК по NYHA	1,0	0,5-2,0	0,900
ФВ ЛЖ (>30%/≤30%)	1,0	0,5-2,1	0,942
Устройство (ИКД/СРТ-Д)	0,5	0,2-0,9	0,032

где, ОР - относительный риск, ДИ - доверительный интервал

## ЛИТЕРАТУРА

1. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet. 1999; 353(9169):2001-2007.
2. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013; 81 (7):379-472.
3. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. А.Ш.Ревишвили и др.; Всероссийское

научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). - 3-е изд., доп. и перераб. - М.: МАКС Пресс, 2013. - 596 с.

4. Borne R.T., Varosy P.D., Masoudi F.A. Implantable cardioverter-defibrillator shocks: epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches // JAMA Intern Med. 2013; 173(10):859-865.
5. Proietti R., Labos C., Davis M., et al. A systematic review and meta-analysis of the association between implantable cardioverter-defibrillator shocks and long-term

- mortality // *Can J Cardiol.* 2015; 31(3):270-277.
6. Kleemann T., Strauss M., Kouraki K., et al. Clinical course and prognostic relevance of antitachycardia pacing-terminated ventricular tachyarrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients // *Europace.* 2015; 17 (7):1068-1075.
  7. Michael O.S., Mark S.W., Kent V., et al. Appropriate and inappropriate ventricular therapies, quality of life, and mortality among primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients results from the pacing fast VT reduces shock therapies (PainFREE Rx II) Trial // *Circulation* 2005; 111: 2898-2905.
  8. Guido H.W., Johannes B.R., Borleffs C.J.W., et al. Long-term follow-up of primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients // *Europace* 2011; 13: 389-394.
  9. Wijers S. C., Kolk B.Y.M., Tuinenburg A.E., et al. Implementation of guidelines for implantable cardioverter-defibrillator therapy in clinical practice: which patients do benefit? // *Neth Heart J.* 2013; 21:274-283.
  10. Germano J.J., Reynolds M., Essebag V. et al. Frequency and causes of implantable cardioverter-defibrillator therapies: is device therapy proarrhythmic? // *Am J Cardiol.* 2006; 97(8):1255-1261.
  11. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators // *N Engl J Med.* 1997; 337(22):1576-1583.
  12. Moss A.J., Greenberg H., Case R.B., et al. For the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II (MADIT-II) Research Group. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator // *Circulation* 2004;110:3760-3765.
  13. Sedlacek K., Ruwald A.C., Kutyla V., et al. MADIT-RIT Investigators. The effect of ICD programming on inappropriate and appropriate ICD Therapies in ischemic and nonischemic cardiomyopathy: the MADIT-RIT trial // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Apr; 26(4):424-433.
  14. Barsheshet A., Wang P.J., Moss A.J. et al. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy) // *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57:2416-2423.
  15. AlJaroudi W.A., Refaat M.M., Habib R.H., et al. Genetic Risk Assessment of Defibrillator Events Investigators. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers on appropriate implantable cardiac defibrillator shock in patients with severe systolic heart failure (from the GRADE Multicenter Study) // *Am J Cardiol.* 2015 Apr; 115(7):924-931.
  16. Heijden A.C. van der, Borleffs C.J., Buiten M.S., et al. The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications // *Heart Rhythm.* 2015 Jun; 12(6):1169-1176.
  17. Tompkins C.M., Kutyla V., Arshad A. et al. Sex differences in device therapies for ventricular arrhythmias or death in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Trial // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015; 26(8):862-871.
  18. Koller M.T., Schaer B., Wolbers M., et al. Death without prior appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy: a competing risk study // *Circulation.* 2008; 117(15):1918-1926.

#### ЧАСТОТА МОТИВИРОВАННЫХ СРАБАТЫВАНИЙ ИМПЛАНТИРОВАННЫХ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*А.Ю.Рычков, В.А.Кузнецов, Е.Л.Дюрягина, Н.Ю.Хорькова, Э.Н.Дубровская, В.Е.Харац*

С целью работы изучения частоты мотивированных срабатываний имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) при первичной и вторичной профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) обследованы 199 пациентов. Среди обследованных было 87% мужчин, средний возраст больных составил  $56 \pm 11$  лет, ишемическая болезнь сердца диагностирована у 76% больных, второй функциональный класс ХСН отмечался у 69% обследованных, третий - у 23%, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составляла  $33 \pm 8\%$ . Комбинированные системы сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией ИКД (СРТ-Д) были имплантированы 48% больных, ИКД - 52%. Все пациенты были разделены на группы первичной и вторичной профилактики ВСС (168 и 31 пациент, соответственно). В группу первичной профилактики ВСС вошли больные с достоверно большим функциональным классом ХСН. Проведен ретроспективный анализ данных, полученных в ходе диспансерного наблюдения пациентов. Каждые 6 месяцев в период до трех лет оценивались зарегистрированные устройствами события. Причина срабатывания определялась по эндограмме из памяти прибора. Мотивированным срабатыванием считали шоки и эпизоды антитахикардитической стимуляции, возникающие на фоне зарегистрированной фибрилляции желудочков (ФЖ), определяемой как нерегулярный ритм с частотой более 200 в минуту, или желудочковой тахикардии (ЖТ), определяемой как правильный ритм с деформацией желудочкового комплекса и частотой 180-250 в минуту.

За период наблюдения умер 31 пациент. Основной причиной смерти была декомпенсация ХСН. Соответственно тяжести ХСН в группе первичной профилактики отмечена тенденция к более высокой частоте летальных исходов - 29 (17%) в сравнении с группой вторичной профилактики - 2 (6%) ( $p=0,209$ ). Мотивированные срабатывания функции ИКД зарегистрированы у 33 (17%) пациентов. По данным регистрации эндограмм причиной срабатывания являлась ФЖ у 9 и частая ЖТ у 24 пациентов. Кумулятивная выживаемость без возникновения конечной точки (первое мотивированное срабатывание) составила 93% за 12 месяцев, 88% за 24 месяца и 83% за 36 месяцев в группе первичной профилактики ВСС и 84%, 70% и 64%, соответственно, в группе вторичной

профилактики ВСС. При проведении регрессионного анализа Кокса не выявлено влияния на относительный риск возникновения ЖТ и ФЖ, приводящих к срабатыванию ИКД, таких факторов, как пол, ишемический или неишемический характер кардиомиопатии, яжесть течения ХСН, ФВ ЛЖ. Повышение риска возникновения ЖТ и ФЖ, приводящих к срабатыванию функции ИКД, было ассоциировано с вторичной профилактикой ВСС и возрастом пациентов, а снижение риска с применением комбинированных систем СРТ-Д.

#### FREQUENCY OF APPROPRIATE ACTIVATIONS OF IMPLANTED CARDIOVERTERS-DEFIBRILLATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

*A.Yu. Rychkov, V.A. Kuznetsov, E.L. Dyuryagina, N.Yu. Khorkova, E.N. Dubrovskaya, V.E. Kharats*

To study frequency of appropriate activations of implanted cardioverters-defibrillators (ICD) for primary and secondary prevention of sudden cardiac death (SCD) in patients with chronic heart failure (CHF), 199 patients aged 56±11 years (men: 87%) were examined. Coronary heart disease was documented in 76% of study subjects, CHF III (NYHA) was found in 69% and CHF II, in 23% of subjects; the left ventricular ejection fraction (LV EF) made up 33±8%. Cardiac resynchronization therapy defibrillators (CRT D) were implanted in 48% of patients and ICD, in 52% of study subjects. The study subjects were distributed into the groups of the primary and secondary SCD prevention, respectively (168 patients and 31 patients, respectively). The primary SCD prevention group consisted of patients with significantly higher NYHA class of CHF. The retrospective analysis of the study subjects' follow-up data of was carried out. Events registered by the devices were assessed every 6 months within 3 years. The reason of ICD activation was determined with the aid of endograms from the device memory. Shocks and episodes of antitachycardic pacing due to ventricular fibrillation (VF; irregular rhythm with heart rate >200 bpm) or ventricular tachycardia (VT; regular rhythm with the ventricular complex deformation and heart rate of 180 250 bpm) were considered appropriate ICD activations.

During the follow-up period, 31 patients deceased. Deterioration of CHF was the major cause of their death. According to the CHF severity, in the primary prevention group, a trend to a higher mortality was found: 29 cases (17%), as compared to the secondary prevention group: 2 cases (6%;  $p=0.209$ ). Appropriate ICD activations were documented in 33 patients (17%). According to the endogram data, the shocks occurred due to VF in 9 subjects and VT with high ventricular rate, in 24 ones. The cumulative mortality (without reaching an endpoint, i.e. the first appropriate activation) was 93% in 12 months, 88% in 24 months, and 83% in 36 months in the primary prevention group and 84%, 70%, and 64%, respectively, in the group of secondary prevention of SCD. Cox regression analysis showed no effect of the following factors on a relative risk of VT and VF leading to ICD activations: gender, ischemic or non-ischemic origin of cardiomyopathy, severity of CHF, and LV EF. An increased risk of VT and VF leading to ICD activations was associated with the secondary prevention of SCD and the subjects' age; whereas a decreased risk, with application of CRT D systems.