

Модуляция автономной нервной системы для профилактики периоперационной фибрилляции предсердий: обзор литературы

Для корреспонденции: Виталий Викторович Шабанов, v_shabanov@meshalkin.ru

Поступила в редакцию 21 августа 2023 г. Исправлена 16 октября 2023 г. Принята к печати 31 октября 2023 г.

Цитировать: Шабанов В.В., Белобородов В.В., Халхожаев Т.У., Муртазин В.И., Филиппенко А.Г. Модуляция автономной нервной системы для профилактики периоперационной фибрилляции предсердий: обзор литературы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2023;27(4):25-32. <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-4-25-32>

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 22-25-00672.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: В.В. Шабанов, А.Г. Филиппенко, В.В. Белобородов
Написание статьи: В.В. Шабанов, А.Г. Филиппенко, Т.У. Халхожаев, В.И. Муртазин
Исправление статьи: В.В. Шабанов
Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

ORCID

В.В. Шабанов, <https://orcid.org/0000-0001-9066-3227>
В.В. Белобородов, <https://orcid.org/0000-0003-1568-9472>
Т.У. Халхожаев, <https://orcid.org/0009-0002-3272-9560>
В.И. Муртазин, <https://orcid.org/0000-0003-3545-1445>
А.Г. Филиппенко, <https://orcid.org/0000-0001-8068-7276>

© Шабанов В.В., Белобородов В.В., Халхожаев Т.У., Муртазин В.И., Филиппенко А.Г., 2023



В.В. Шабанов, В.В. Белобородов, Т.У. Халхожаев, В.И. Муртазин, А.Г. Филиппенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Вегетативный контроль сердца осуществляется через нейрокардиальную ось, включающую рефлексы на трех уровнях сердечной деятельности: центральном (высшие структуры переднего мозга, ствол мозга и спинной мозг), внутригрудном экстракардиальном (звездчатые и дорсальные корешковые ганглии) и внутрисердечном. Нейромодуляция автономной нервной системы (абляция ганглионарных сплетений, эпикардиальное введение препаратов для временной нейротоксичности, подпороговая стимуляция блуждающего нерва, блокада звездчатого ганглия, стимуляция барорецепторов, стимуляция спинного мозга, денервация нервных волокон почечных и легочных артерий) представляет собой новый терапевтический метод лечения нарушений ритма сердца и сердечно-сосудистой патологии. До 30 % пациентов, перенесших открытое кардиохирургическое вмешательство, сталкиваются с развитием фибрилляции предсердий, которая связана с повышенной заболеваемостью и смертностью в отдаленном периоде наблюдения.

Цель. Оценить эффективность и безопасность различных методик нейромодуляции автономной нервной системы для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий по данным клинических и экспериментальных исследований.

Заключение. Методики нейромодуляции автономной нервной системы продемонстрировали высокую эффективность и безопасность для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: вегетативная нервная система; нарушение ритма сердца; спинальная стимуляция; фибрилляция предсердий

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота развития фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции населения составляет 0,4–3,0 % (от 0,1 % у лиц моложе 40 лет до 4,0 % у лиц старше 60 лет и до 9 % среди старшей возрастной группы 75–80 лет) [1]. ФП связана с повышенным риском тромбоэмболических осложнений, инфаркта, сердечной недостаточности и смертности [1]. Новые антикоагулянтные препараты позволяют сократить риск, но не исключить его полностью. Окклюзия ушка левого предсердия с помощью окклюдеров также является перспективным методом предотвращения тромбоэмболических осложнений, но подходит не для всех пациентов [2]. Катетерная абляция ФП превосходит антиаритмическую терапию в отношении вероятности сохранения синусового ритма и качества жизни пациентов. Существующие методики и подходы к катетерной абляции ФП обладают эффективностью до 80 % при пароксизмальной форме в течение 12 мес. после оперативного лечения. Однако их дальнейшая эффективность снижается, особенно при непароксизмальных формах патологии [3].

Дисфункция автономной нервной системы (АНС) в сочетании со структурным и электрическим ремоделированием предсердий — основные причины развития фибрилляции предсердий [4].

Впервые возникшая послеоперационная ФП является частым осложнением кардиохирургических вмешательств (частота встречаемости выше 30 % после операции аортокоронарного шунтирования и выше 50 % после вмешательств на клапанах сердца) [5]. Пик развития послеоперационной ФП приходится на 2–3-й дни после оперативного лечения. По данным метаанализа, периперационная ФП связана с повышенным риском периперационной смертности, инсульта, инфаркта миокарда, острой почечной недостаточности, отдаленных смертности, инсульта, развитием длительно персистирующей фибрилляции предсердий [5].

Во время кардиохирургических вмешательств и в раннем послеоперационном периоде ФП возникает в основном в связи с такими факторами, как влияние искусственного кровообращения, гиперактивация АНС, воспалительный компонент и оксидативный стресс. Наличие сопутствующей патологии у пациентов (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение), а также пожилой возраст увеличивают этот риск [6].

Гиперактивность АНС влияет не только на частоту сердечных сокращений, проводимость и гемодинамику, но также на клеточные и субклеточные свойства отдельных кардиомиоцитов, а модуляция АНС с помощью современных технологий может быть безопасным и эффективным методом профилактики периперационной ФП [3]. Современные подходы к модуляции АНС, используемые для этой цели, включают введение ботулинического нейротоксина в жировые подушки, нижеуровневую стимуляцию вагусного нерва, введение CaCl_2 в жировые подушки, стимуляцию спинного мозга (ССМ). Эти методики зарекомендовали себя безопасными и эффективными у данной когорты больных, хотя требуется подтверждение полученных результатов в многоцентровых исследованиях, на большей выборке пациентов и более длительном периоде наблюдения.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность различных методик нейромодуляции АНС для профилактики послеоперационной ФП по данным клинических и экспериментальных исследований.

Подходы к нейромодуляции автономной нервной системы для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий

Введение ботулинического токсина

В экспериментальных работах показано, что введение ботулинического нейротоксина в жировые подушки подавляет индуцибельность фибрилляции предсердий [7].

Первое пилотное исследование включило анализ данных 60 пациентов, направленных на аортокоронарное шунтирование (АКШ), с анамнезом ФП, не требующей дополнительного хирургического вмешательства. Больных рандомизировали на две группы: АКШ + введение 50 ЕД ботулинического токсина (Xeomin, incobotulinumtoxin A, Merz Pharma GmbH & Co KGaA, Франкфурт-на-Майне, Германия) в каждую из 4 основных жировых подушек, и контрольная группа: АКШ + введение 0,9% раствора NaCl в каждую из 4 основных жировых подушек. Первичной конечной точкой являлось наличие предсердных тахикардий в течение 30 дней после оперативного лечения. Основные вторичные конечные точки включали безопасность, оценку процента ФП (англ. atrial fibrillation burden), а также отдаленные результаты. Всем пациентам имплантировали устройства для длительного непрерывного мони-

торинга сердечного ритма. В группе введения ботулинического нейротоксина процент предсердных тахикардий в раннем послеоперационном периоде был значимо ниже по сравнению с группой контроля: 7 и 30 % соответственно ($p = 0,024$). Не было разницы между группами в развитии каких-либо послеоперационных осложнений, включая смерть, инфаркт, инсульт, кровотечения, почечную дисфункцию [8]. Данная тенденция сохранилась и в отдаленном периоде наблюдения. В группе введения ботулинического токсина риск развития ФП снижился на 64 % по сравнению с группой контроля в течение 36 мес. после операции [отношение рисков (ОР) 0,36, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,88, $p = 0,02$] [9].

Группа N.H. Waldron и соавт. провела аналогичное исследование у 130 пациентов, направленных на кардиохирургическое вмешательство. Отличительные особенности данной работы — включение больных, которым выполнялись операции на клапанах сердца, а также введение ботулинического токсина в переднюю (периаортальную) жировую подушку [10]. По результатам исследования, введение ботулинического токсина снижало риск развития ФП на 31 % по сравнению с группой контроля в течение 7 дней послеоперационного наблюдения, однако статистической достоверности не было достигнуто [ОР 0,69, 95% ДИ 0,41–1,19, $p = 0,18$]. Разные результаты двух работ могут быть связаны с различными критериями включения и методикой введения ботулинического токсина. Возможно, его введение будет эффективно только у пациентов старшей возрастной группы (более 65 лет) и направленных на изолированное аортокоронарное шунтирование.

Подпороговая вагусная стимуляция

Нижнеуровневая стимуляция вагусного нерва ниже порога развития брадикардии значительно снижала индуцибельность и продолжительность ФП в различных экспериментальных моделях фибрилляции предсердий [11–15].

S. Stavrakis, S.S. Po и соавт. предположили, что нижнеуровневая стимуляция преганглионарных вагусных волокон на задней стенке верхней полой вены может снизить риск развития ФП в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство. В исследование включили 54 пациента, направленных на клапанную хирургию или АКШ. В группу нижнеуровневой стимуляции вагусного нерва были рандомизированы 26 лиц, остальные 28 составили группу контроля (фиктивное вмешательство без

стимуляции). После завершения основного этапа кардиохирургического вмешательства временные эпикардальные электроды подшили непосредственно под париетальной плеврой рядом с преганглионарными аксонами блуждающего нерва, идущими рядом с латеральной частью верхней полой вены. Стимуляцию проводили через временный наружный электрокардиостимулятор с частотой 20 Гц, длительностью импульса 0,1 мс и на 50 % ниже порога брадикардии в течение 72 ч после оперативного вмешательства, после чего временные эпикардальные электроды удалили. В течение раннего послеоперационного наблюдения проводили тщательный мониторинг сердечного ритма. Первичной конечной точкой было время до возникновения ФП в раннем послеоперационном периоде. Вторичные конечные точки включали общее время ФП, инсульт, смертность, уровень цитокинов [16].

По результатам исследования, нижнеуровневая стимуляция блуждающего нерва снижала частоту периоперационной ФП и маркеры воспаления без развития серьезных осложнений, связанных с имплантацией временных электродов. Отсутствие ФП составило 88 % в группе нижнеуровневой стимуляции блуждающего нерва по сравнению с 64 % в группе контроля [ОР 0,28, 95% ДИ 0,10–0,85, $p = 0,027$]. Кроме того, сывороточные факторы некроза опухоли-альфа и уровень интерлейкина-6 были значительно ниже в группе стимуляции по сравнению с контролем [16]. Авторы показали, что модуляция АНС без разрушения нервных элементов может быть безопасным и эффективным методом профилактики периоперационной фибрилляции предсердий.

Введение CaCl_2

Ионный обмен кальция (Ca^{2+}) имеет важное значение для функционирования клетки, особенно в возбудимых клетках. В нейронах для поддержания таких функций, как стабильность клеточных и митохондриальных мембран, а также синаптическая передача, внутриклеточный уровень Ca^{2+} строго регулируется. Чрезмерный приток или высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ может нарушить буферную способность нейрона и привести к нейротоксичности, что, в свою очередь, может снизить активность автономной нервной системы.

В своем исследовании W. Huishan и соавт. сфокусировались на введении CaCl_2 в жировые подушки во время кардиохирургических вмешательств. Гипотеза заключалась в том, что терапевтический эффект может быть достигнут за счет ингибирования

функции ганглионарных сплетений вследствие кальций-опосредованной нейротоксичности. В исследование включили 200 пациентов, направленных на АКШ без применения искусственного кровообращения и не имеющих ФП в анамнезе. Больных рандомизировали на две группы: первой вводили CaCl_2 (5%, 2 мл) в 4 основные жировые подушки, второй (контроль) — 0,9% раствор NaCl . Всем пациентам проводили длительное мониторирование электрокардиограммы в течение 7 сут. после процедуры. Первичной конечной точкой являлось отсутствие предсердных тахиаритмий в раннем послеоперационном периоде. Вторичные исходы включали процент ФП, среднюю частоту сердечных сокращений при ФП, уровень маркеров воспаления, время госпитализации. Результаты показали, что введение CaCl_2 в 4 основные жировые подушки снижало риск послеоперационной ФП на 63 % без развития каких-либо серьезных осложнений. У 15 % пациентов в группе введения CaCl_2 возникли пароксизмы ФП в раннем послеоперационном периоде по сравнению с 36 % в группе контроля [ОР 0,37, 95% ДИ 0,21–0,64, $p = 0,001$] [17].

Стимуляция спинного мозга

Стимуляция спинного мозга (ССМ) позволяет доставлять электрические стимулы к сегментам спинного мозга через имплантированные электроды и используется для лечения различных болезненных состояний, включая хронический болевой синдром и рефрактерную стенокардию. Механизм действия метода основан на теории «воротного контроля» восприятия боли. ССМ вызывает отрицательную обратную связь путем стимуляции клеток желатинозной субстанции, подавляя ноцицепцию. Помимо подавления боли, ССМ модулирует афферентные и эфферентные связи между органами-мишенями и АНС. В 1967 г. были опубликованы первые данные об успешном применении чрескожной электростимуляции у 8 пациентов с хронической болью с кожным расположением электродов. Методика заключается в установке на поверхность спинного мозга электродов, к которым подаются импульсы от стимулятора, вшиваемого под кожу [18].

В экспериментах на животных моделях было показано, что ССМ модулирует электрофизиологию предсердий и обеспечивает защиту от ишемии и желудочковых аритмий. Так, S.A. Bernstein и соавт. установили, что ССМ может продлевать эффективный рефрактерный период предсердий и тем самым защищать миокард от ФП, вызванной сверхчастой стимуляцией предсердий (ССП), но основной механизм

остается неизвестным [19]. По данным предыдущих исследований, ССП может вызывать электрическое ремоделирование предсердий, а также вегетативное ремоделирование [20]. Кроме того, прямая регистрация нейронной активности показала, что более чем 70 % возникших эпизодов пароксизмальной предсердной тахикардии и пароксизмальной ФП при сверхчастой стимуляции предшествовала остановка симпато-вагальной стимуляции. В то же время все 100 % эпизодов пароксизмальной предсердной тахикардии и пароксизмальной ФП купировались стимуляцией ганглиозных сплетений [21], что еще раз подтверждает ключевую роль АНС в процессе возникновения фибрилляции предсердий.

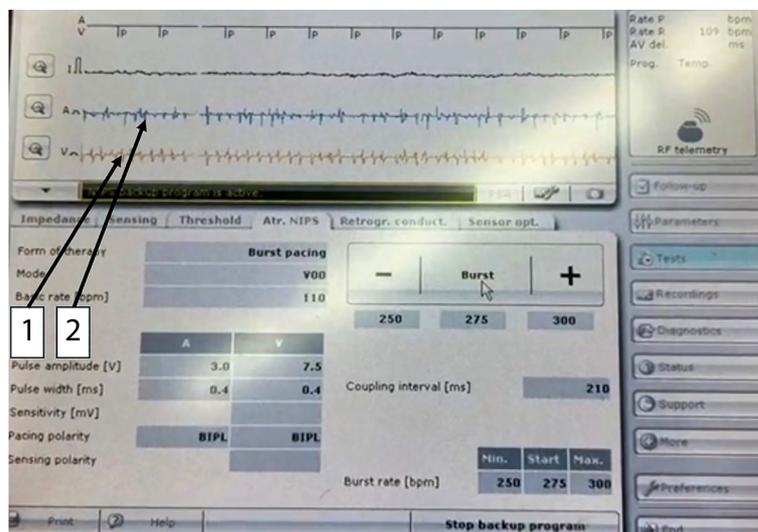
S. Wang и соавт. изучали влияние ССМ на индуцируемость ФП у собак. В одной группе испытуемых выполняли сверхчастую стимуляцию предсердий и стимуляцию спинного мозга (ССП + ССМ), в другой группе — только сверхчастую стимуляцию предсердий (ССП). В группе ССП происходило значительное сокращение эффективного рефрактерного периода предсердий и увеличение его дисперсности, увеличение активности ганглионарных сплетений, что, в свою очередь, легко провоцировало возникновение ФП. В группе ССП + ССМ эти изменения были значительно ослаблены спинальной стимуляцией, что подтверждало активное участие АНС в возникновении и поддержании индуцированной фибрилляции предсердий [22].

Первые клинические данные применения ССМ для профилактики послеоперационной ФП получены нашей группой [23]. Целью пилотного проспективного рандомизированного исследования была оценка безопасности и эффективности временной ССМ для предотвращения периперационной ФП у пациентов, направленных на АКШ. Критерии включения — документированная пароксизмальная ФП в анамнезе (3 эпизода продолжительностью до 7 дней в течение предшествующих 6 мес.) и показания к АКШ с искусственным кровообращением. Одной группе пациентов выполняли изолированную стандартную процедуру АКШ ($n = 26$), другой группе — АКШ + ССМ ($n = 26$). По истечении 30-дневного послеоперационного периода оценивали: 1) нежелательные явления, включая смерть, инсульт или транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда, повреждение почек и повреждение спинного мозга; 2) возникновение ФП или любой предсердной тахиаритмии продолжительностью более 30 с в течение 30-дневного периода наблюдения.

В группе АКШ + ССМ чрескожный временный электрод имплантировали под рентгенологическим

Пример с программатора во время электрофизиологического исследования через 7 дней постоянной стимуляции

Примечание. 1 — предсердный канал, фиксирующий фибрилляцию предсердий (электрод в правом предсердии), 2 — желудочковый канал, фиксирующий фибрилляцию предсердий (электрод в правом предсердии).



контролем на уровне C7–T4 на основании ощущения парестезии пациента. После этого электрод соединяли с внешним стимулятором с последующей калибровкой и программированием ССМ для достижения наиболее комфортной и гармоничной парестезии с наилучшим перекрытием целевой болевой области (слева и справа от грудины). Временную ССМ производили в течение 3 дней до АКШ и в течение 7 дней после оперативного лечения, после чего удаляли электроды.

Временная ССМ снижала риск возникновения послеоперационной ФП на 89 % по сравнению с группой контроля [ОР 0,11, 95% ДИ 0,01–0,90, $p = 0,04$] в течение 30 дней послеоперационного наблюдения. Частота развития ФП составила 30,7 % в группе с изолированной АКШ по сравнению с 3,8 % в группе АКШ + ССМ ($p = 0,012$), с отсутствием разницы в послеоперационных осложнениях, включая смерть, инсульт или транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда, острую почечную недостаточность, спинальный инсульт. Таким образом, в пилотном исследовании временная ССМ продемонстрировала безопасность и эффективность по снижению риска возникновения ФП после АКШ и низкий процент ФП по сравнению со стандартной терапией. Тем не менее существуют неизученные вопросы данной методики модуляции АНС: отдаленные результаты, воспроизводимость, режимы ССМ, эффективность при наличии фибрилляции предсердий.

Режимы для ССМ и возможность купирования ФП при временной ССМ были оценены нашей группой в экспериментальной модели. Для создания

хронической модели ФП в эксперименте решили первым этапом разработать и проверить алгоритм создания хронической ФП у мини-свиней породы минисибс при помощи биэлектродной системы стимуляции правого предсердия. Трём животным имплантировали электрокардиостимулятор с расположением двух электродов в правом предсердии, после чего выполняли стимуляцию в режиме DOO со средней частотой сердечных сокращений 450 уд/мин. Подробные результаты представили ранее [24]. В указанной работе мы не встретили каких-либо осложнений, связанных с имплантацией электрокардиостимулятора или ССМ. На рисунке представлен пример контрольного программирования с устойчивым пароксизмом ФП после 7 дней постоянной стимуляции, зафиксированном на программаторе.

Разработанная модель будет использоваться в различных экспериментах, где будет необходимость воспроизведения хронической ФП у животных. Следующий этап исследования — изучить влияние ССМ на разработанную модель хронической фибрилляции предсердий.

Заключение

Существующие экспериментальные и клинические данные демонстрируют безопасность и эффективность снижения риска развития послеоперационной ФП с помощью новых методов модуляции АНС. Для подтверждения результатов необходимы более крупные многоцентровые рандомизированные исследования.

Список литературы / References

- Cappato R., Calkins H., Chen S.-A., Davies W., Lesaka Y., Kalman J., Kim Y.-H., Klein G., Natale A., Packer D., Skanes A., Ambrogi F., Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(1):32-38. PMID: 19995881. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.859116>
- Romanov A., Pokushalov E., Artemenko S., Yakubov A., Stenin I., Kretov E., Krestianinov O., Grazhdankin I., Risteski D., Karaskov A., Steinberg J.S. Does left atrial appendage closure improve the success of pulmonary vein isolation? Results of a randomized clinical trial. *J Interv Card Electrophysiol.* 2015;44(1):9-16. PMID: 26133284. <https://doi.org/10.1007/s10840-015-0030-4>
- Bunch T.J., May H.T., Bair T.L., Jacobs V., Crandall B.G., Cutler M., Weiss J.P., Mallender C., Osborn J.S., Anderson J.L., Day J.D. The impact of age on 5-year outcomes after atrial fibrillation catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(2):141-146. PMID: 26443666. <https://doi.org/10.1111/jce.12849>
- Shen M.J., Zipes D.P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res.* 2014;114(6):1004-1021. PMID: 24625726. <https://doi.org/10.1161/circresaha.113.302549>
- Caldonazo T., Kirov H., Rahouma M., Robinson N.B., Demetres M., Gaudino M., Doenst T.; POAF-MA Group. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;165(1):94-103.e24. PMID: 33952399. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.03.077>
- Zafeiropoulos S., Doundoulakis I., Farmakis I.T., Miyara S., Giannis D., Giannakoulas G., Tsiachris D., Mitra R., Skiptaris N.T., Mountantonakis S.E., Stavrakis S., Zanos S. Autonomic neuromodulation for atrial fibrillation following cardiac surgery: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(7):682-694. PMID: 35177198. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.010>
- Oh S., Choi E.-K., Zhang Y., Mazgalev T.N. Botulinum toxin injection in epicardial autonomic ganglia temporarily suppresses vagally mediated atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(4):560-565. PMID: 21659633. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.961854>
- Pokushalov E., Kozlov B., Romanov A., Strelnikov A., Bayramova S., Sergeevichev D., Bogachev-Prokophiev A., Zheleznev S., Shipulin V., Salakhutdinov N., Lomivorotov V.V., Karaskov A., Po S.S., Steinberg J.S. Botulinum toxin injection in epicardial fat pads can prevent recurrences of atrial fibrillation after cardiac surgery: results of a randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(6):628-629. PMID: 25104535. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.062>
- Romanov A., Pokushalov E., Ponomarev D., Bayramova S., Shabanov V., Losik D., Stenin I., Elesin D., Mikheenko I., Strelnikov A., Sergeevichev D., Kozlov B., Po S.S., Steinberg J.S. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: three-year follow-up of a randomized study. *Heart Rhythm.* 2019;16(2):172-177. PMID: 30414841. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.019>
- Waldron N.H., Cooter M., Haney J.C., Schroder J.N., Gaca J.G., Lin S.S., Sigurdsson M.L., Fudim M., Podgoreanu M.V., Stafford-Smith M., Milano C.A., Piccini J.P., Mathew J.P. Temporary autonomic modulation with botulinum toxin type A to reduce atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart Rhythm.* 2019;16(2):178-184. PMID: 30414840. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.021>
- Sha Y., Scherlag B.J., Yu L., Sheng X., Jackman W.M., Lazzara R., Po S.S. Low-level right vagal stimulation: anticholinergic and antiadrenergic effects. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(10):1147-1153. PMID: 21489033. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02070.x>
- Shen M.J., Shinohara T., Park H.-W., Frick K., Ice D.S., Choi E.-K., Han S., Maruyama M., Sharma R., Shen C., Fishbein M.C., Chen L.S., Lopshire J.C., Zipes D.P., Lin S.-F., Chen P.-S. Continuous low-level vagus nerve stimulation reduces stellate ganglion nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias in ambulatory canines. *Circulation.* 2011;123(20):2204-2212. PMID: 21555706; PMCID: PMC3101282. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018028>
- Sheng X., Scherlag B.J., Yu L., Li S., Ali R., Zhang Y., Fu G., Nakagawa H., Jackman W.M., Lazzara R., Po S.S. Prevention and reversal of atrial fibrillation inducibility and autonomic remodeling by low-level vagosympathetic nerve stimulation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(5):563-571. PMID: 21272747. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.034>
- Yu L., Scherlag B.J., Li S., Sheng X., Lu Z., Nakagawa H., Zhang Y., Jackman W.M., Lazzara R., Jiang H., Po S.S. Low-level vagosympathetic nerve stimulation inhibits atrial fibrillation inducibility: direct evidence by neural recordings from intrinsic cardiac ganglia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(4):455-463. PMID: 20946225. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01908.x>
- Yu L., Scherlag B.J., Sha Y., Li S., Sharma T., Nakagawa H., Jackman W.M., Lazzara R., Jiang H., Po S.S. Interactions between atrial electrical remodeling and autonomic remodeling: how to break the vicious cycle. *Heart Rhythm.* 2012;9(5):804-809. PMID: 22214613. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.12.023>
- Stavrakis S., Humphrey M.B., Scherlag B., Iftikhar O., Parwani P., Abbas M., Filiberti A., Fleming C., Hu Y., Garabelli P., McUnu A., Peyton M., Po S.S. Low-level vagus nerve stimulation suppresses post-operative atrial fibrillation and inflammation: a randomized study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(9):929-938. PMID: 29759717. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.02.019>
- Wang H., Zhang Y., Xin F., Jiang H., Tao D., Jin Y., He Y., Wang Q., Po S.S. Calcium-induced autonomic denervation in patients with post-operative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(1):57-67. PMID: 33413942. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.049>
- Stojanovic M.P., Abdi S. Spinal cord stimulation. *Pain Physician.* 2002;5(2):156-166. Erratum in: *Pain Physician.* 2002;5(3):341. PMID: 16902666.
- Bernstein S.A., Wong B., Vasquez C., Rosenberg S.P., Rooke R., Kuznekoff L.M., Lader J.M., Mahoney V.M., Budylin T., Ålvstrand M., Rakowski-Anderson T., Bharmi R., Shah R., Fowler S., Holmes D., Farazi T.G., Chinitz L.A., Morley G.E. Spinal cord stimulation protects against atrial fibrillation induced by tachypacing. *Heart Rhythm.* 2012;9(9):1426-1433.e3. PMID: 22554859; PMCID: PMC3634125. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.04.038>
- Lu Z., Scherlag B.J., Lin J., Niu G., Fung K.-M., Zhao L., Ghias M., Jackman W.M., Lazzara R., Jiang H., Po S.S. Atrial fibrillation

- begets atrial fibrillation: autonomic mechanism for atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(3):184-192. PMID: 19808412; PMCID: PMC2766842. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.784272>
21. Tan A.Y., Zhou S., Ogawa M., Song J., Chu M., Li H., Fishbein M.C., Lin S.-F., Chen L.S., Chen P.-S. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation.* 2008;118(9):916-925. PMID: 18697820; PMCID: PMC2742977. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776203>
 22. Wang S., Zhou X., Huang B., Wang Z., Zhou L., Chen M., Yu L., Jiang H. Spinal cord stimulation suppresses atrial fibrillation by inhibiting autonomic remodeling. *Heart Rhythm.* 2016;13(1):274-281. PMID: 26277494. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.018>
 23. Romanov A., Lomivorotov V., Chernyavskiy A., Murtazin V., Kliver E., Ponomarev D., Mikheenko I., Yakovlev A., Yakovleva M., Steinberg J.S. Temporary spinal cord stimulation to prevent postcardiac surgery atrial fibrillation: 30-day safety and efficacy outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(7):754-756. PMID: 35177200. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.078>
 24. Лосик Д.В., Белобородов В.В., Фишер Е.В., Муртазин В.И., Филиппенко А.Г., Михеенко И.Л., Шабанов В.В., Романов А.Б. Новая эндокардиальная би-электродная стимуляция правого предсердия у мини-свиней для создания модели фибрилляции предсердий. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2023;27(1):47-53. <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-1-47-53>
- Losik D.V., Beloborodov V.V., Fisher E.V., Murtazin V.I., Filippenko A.G., Mikheenko I.L., Shabanov V.V., Romanov A.B. New atrial fibrillation model with endocardial approach by CRT bi-electrode atrial pacing in mini-pigs. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2023;27(1):47-53. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-1-47-53>

Modulation of the autonomic nervous system for preventing perioperative atrial fibrillation: a review of literature

Vitaliy V. Shabanov, Vladimir V. Beloborodov, Toichikhodgha U. Khalkhoghaev, Vladimir I. Murtazin, Alexey G. Filippenko

Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author: Vitaliy V. Shabanov, v_shabanov@meshalkin.ru

Abstract

Introduction: Autonomic control of the heart is exerted by the neurocardiac axis, which comprises reflexes at three levels of cardiac activity: central (higher structures of the forebrain, brainstem, and spinal cord), intrathoracic extracardiac (stellate and dorsal root ganglia), and intracardiac. Neuromodulation of the autonomic nervous system (ANS) (ganglion plexus ablation, epicardial drug infusion for temporary neurotoxicity, low-level vagus nerve stimulation, stellate ganglion blockade, baroreceptor stimulation, spinal cord stimulation, renal and pulmonary artery nerve fiber denervation) is a new therapeutic approach for managing heart rhythm disorders and cardiovascular pathologies. Atrial fibrillation (AF) occurs in up to 30% of patients after open cardiac surgery and is associated with increased morbidity and mortality in the long-term follow-up.

Objective: To evaluate the safety and efficacy of the different neuromodulation approaches for preventing postoperative atrial fibrillation (POAF) in clinical and experimental settings.

Conclusion: ANS neuromodulation techniques have demonstrated high efficacy and safety for preventing POAF.

Keywords: Atrial Fibrillation; Autonomic Nervous System; Denervation; Ganglia, Spinal; Nerve Fibers; Spinal Cord Stimulation; Vagus Nerve Stimulation

Received 21 August 2023. Revised 16 October 2023. Accepted 31 October 2023.

Funding: The study was supported by Russian Science Foundation (project No. 22-25-00672).

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors

Conception and study design: V.V. Shabanov, A.G. Filippenko, V.V. Beloborodov

Drafting the article: V.V. Shabanov, A.G. Filippenko, T.U. Khalkhoghaev, V.I. Murtazin

Critical revision of the article: V.V. Shabanov

Final approval of the version to be published: V.V. Shabanov, V.V. Beloborodov, T.U. Khalkhoghaev, V.I. Murtazin, A.G. Filippenko

ORCID

V.V. Shabanov, <https://orcid.org/0000-0001-9066-3227>

V.V. Beloborodov, <https://orcid.org/0000-0003-1568-9472>

T.U. Khalkhoghaev, <https://orcid.org/0009-0002-3272-9560>

V.I. Murtazin, <https://orcid.org/0000-0003-3545-1445>

A.G. Filippenko, <https://orcid.org/0000-0001-8068-7276>

Copyright: © 2023 Shabanov et al.

How to cite: Shabanov V.V., Beloborodov V.V., Khalkhoghaev T.U., Murtazin V.I., Filippenko A.G. Modulation of the autonomic nervous system for preventing perioperative atrial fibrillation: a review of literature. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2023;27(4):25-32. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-4-25-32>

