

ОБЗОРЫ

А.Ш.Ревишвили, Н.М.Неминуший

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва, Россия

Рассматривается роль диссинхронии миокарда в развитии сердечной недостаточности, возможности применения ресинхронизирующей терапии, показания к ее применению, результаты основных исследований, посвященных влиянию ресинхронизирующей терапии на течение сердечной недостаточности, толерантность к физическим нагрузкам, качество жизни пациентов.

Ключевые слова: диссинхрония миокарда, сердечная недостаточность, ресинхронизирующая терапия, толерантность к физическим нагрузкам, тест с 6-минутной ходьбой, качество жизни

The role of myocardial dyssynchrony in development of heart failure, the potentialities of use of resynchronizing treatment, indications for resynchronizing treatment, the results of main studies regarding the effect of resynchronizing treatment on the clinical course of the heart failure, physical working capacity, and the quality of life are considered.

Key words: myocardial dyssynchrony, heart failure, resynchronizing treatment, physical working capacity, 6 minute working test, quality of life.

Значительная распространенность синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН) ведет к высокой смертности среди кардиологических больных и требует чрезвычайно больших затрат на лечение. Около 22 млн. человек во всем мире страдает синдромом ХСН, около 6,5 млн. человек - в Европе, при ежегодной заболеваемости 580 тыс. случаев и ежегодной смертности - 300 тыс. случаев [1]. В США общее число больных ХСН составляет 5 млн. человек (2,3% среди населения США старше 20 лет), при ежегодной заболеваемости - 550 тыс. случаев и ежегодной смертности, более 57 тыс. случаев [2]. В России в 2002 году было зарегистрировано 8,1 млн. человек с ХСН, из которых 3,4 млн. имели III-IV функциональный класс (ФК) заболевания [3]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН [4],

распространенность ХСН I-IV ФК, в Европейской части РФ составила 12,3% (мужчины - 9,86%, женщины - 14,2%), тяжелая форма ХСН, соответствующая III-IV ФК встречалась в 2,3% случаев.

Синдром ХСН характеризуется высокой смертностью и значительным количеством случаев внезапной сердечной смерти (ВСС). В США в 2003 году от ХСН погибло более 57 тыс. человек, среди которых 39% составили мужчины и 61% - женщины [2]. Анализ ряда исследований [5-11] показывает что общая смертность при симптоматической ХСН варьирует в пределах 20-30% больных за 2-2,5 года, где внезапная смертность достигает 50% и более от общей, причем доля ВСС будет снижаться в группах пациентов с тяжелой формой ХСН, соответствующих III и, особенно, IV ФК по NYHA.

Основной проблемой в лечении пациентов с ХСН является необходимость частых госпитализаций, связанных с декомпенсацией. Так, за последние 25 лет прошлого века, количество госпитализаций, связанных с ХСН возросло в 3 раза [12]. В Европе в 2003 году декомпенсация ХСН стала причиной госпитализаций в кардиологические отделения, почти каждого второго больного (49%), а ХСН упомянута в диагнозах у 92% больных, госпитализированных в такие стационары [13]. В США количество госпитализаций возросло с конца 70-х годов на 174%, что в абсолютных значениях составило 399 тыс. случаев в 1979 году и 1093 тыс. случаев - в 2003 г.

Кроме того, было зарегистрировано огромное число обращений за экстренной медицинской помощью в амбулаторных условиях, что за 1999-2000 годы составило 3,4 млн. случаев [2]. Лечебные и диагностические мероприятия для пациентов с ХСН связаны с огромными затратами системы здравоохранения и общества в целом. В 2001 году на федеральную программу медицинского страхования по ХСН, США затратили 4 млрд. долл., в среднем около 6 тыс. долл. на госпитализацию одного пациента [14]. По предварительным расчетам, в 2006 году в США, прямые и непрямые затраты на пациентов с ХСН составят около 29,6 млрд. долл. [2].

Относительно новым методом лечения ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), осуществляемая посредством секвенциальной предсердно-двухжелудочковой стимуляции. За рубежом данный метод начали активно использовать в конце 90-х годов прошлого века. Российский опыт применения СРТ представлен несколькими десятками пациентов ведущих кардиологических и кардиохирургических Центров, в то время как зарубежный опыт показывает значительно большую востребованность метода и возможность его применения в современных кардиологических клиниках.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ДИССИНХРОНИЯ СЕРДЦА

Нарушения проведения импульса в проводящей системе сердца при ХСН возникают довольно часто. Наиболее распространенными являются атриовентрикулярные (АВ) блокады первой степени, блокады ножек пучка Гиса, нарушения меж- и внутрижелудочковой проводимости, проявляющиеся на поверхностной ЭКГ расширенными QRS комплексами.

C. Wiggers [15] в 1925 году показал, что аномальная активация желудочков при стимуляции верхушки правого желудочка (ПЖ), как и при БЛНПГ, ведет к снижению функции левого желудочка (ЛЖ) и его структурным изменениям. Измененная последовательность электрической активации желудочков при БЛНПГ ведет к механической диссинхронии желудочкового цикла и всего сердечного цикла с непосредственным отрицательным влиянием на гемодинамику. Вследствие того, что электрический импульс распространяется справа налево (эксцентричная активация желудочков), и не по системе Гиса-Пуркинью, а непосредственно по миокарду, он достигает ЛЖ позднее и скорость его распространения меньше чем в норме.

В результате, механическая систола ЛЖ заметно запаздывает относительно систолы ПЖ и становится более продолжительной. Возбуждение заднебоковой стенки ЛЖ происходит позднее межжелудочковой перегородки (МЖП), что значительно снижает гемодинамическую эффективность систолы ЛЖ, т.к. отсутствует синхронность сокращения стенок ЛЖ. Происходит удлинение фаз предизгнания, изоволюметрического сокращения и расслабления ЛЖ. В итоге, значительно сокращается диастола ЛЖ, что препятствует нормальному наполнению ЛЖ (рис. 1).

Фазы быстрого и медленного (систола предсердий) наполнения ЛЖ наслаиваются друг на друга, уменьшая вклад предсердной систолы. Разобщенная активация папиллярных мышц митрального клапана ведет к т.н. поздней диастолической или пресистолической регургитации, которая не связана с анатомическим субстратом и является обратимой [16-19]. Следует отметить, что замедление проведения импульса с предсердий на желудочки, проявляющееся на ЭКГ удлинением интервала PQ (АВ блокада I степени), при нормальных QRS комплексах, приведет к схожей гемодинамической картине. БЛНПГ демонстрирует сразу три типа диссинхронии: предсердно-желудочковую, межжелудочковую и внутрижелудочковую в ЛЖ.

Поэтому с практической точки зрения, разделение на данные типы диссинхронии является относительным и мало употребляемым. Сегодня известно, что механическая диссинхрония сердца может существовать без ее электрической манифестации на ЭКГ. В подобных случаях, основным методом определения наличия диссин-

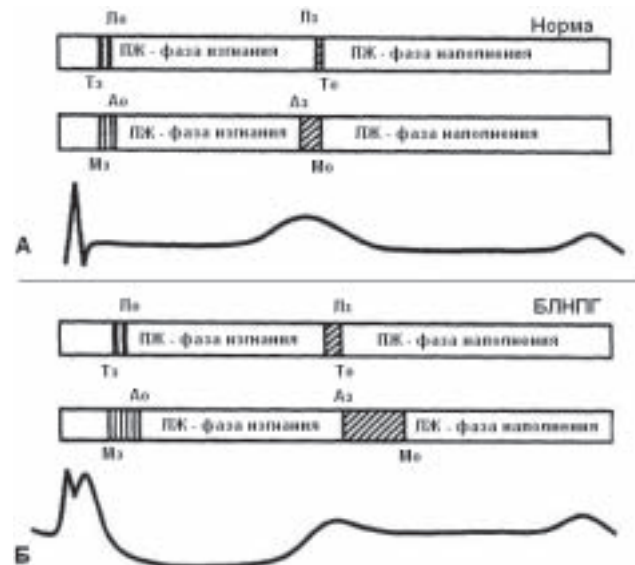


Рис. 1. Соотношение фаз цикла желудочков в норме (А) и при блокаде левой ножки пучка Гиса (Б). В норме, фазы ЛЖ начинаются одновременно, или несколько опережают фазы ПЖ. При БЛНПГ, ЛЖ отстает от правого. Значительно сокращена фаза наполнения ЛЖ. Ло, То, Ао, Мо - открытие клапанов легочной артерии, трикуспидального, аортального, митрального, соответственно. Лз, Тз, Аз, Мз - закрытие клапанов легочной артерии, трикуспидального, аортального, митрального, соответственно [16].

хронии у пациентов с ХСН является Эхо-КГ и другие, производные от них методики.

Таким образом, в современном понимании диссинхрония сердца это разобщенность сокращений его камер и сегментов миокарда, вследствие нарушений проведения импульса, которая приводит к снижению насосной функции сердца и увеличению потребления энергии миокардом. Основным ЭКГ признак диссинхронии - расширенный комплекс QRS, следует рассматривать в качестве маркера механической диссинхронии, который не всегда будет присутствовать при наличии таковой.

Распространенность диссинхронии сердца среди пациентов с ХСН достаточно высока. Оценка этого показателя по электрическому маркеру механической диссинхронии - расширенному комплексу QRS (более 120 мс), показывает его присутствие у 15% среди всех больных ХСН [20-22]. Для пациентов с симптоматичной и тяжелой ХСН, частота встречаемости расширенного QRS комплекса увеличивается более чем в 2 раза и превышает 30% [23-25]. По данным авторов [26, 27], использовавших для выявления диссинхронии методы ЭхоКГ, ее наличие было обнаружено у более чем у 80% больных с выраженной ХСН. Исследователи подразделяют диссинхронию на систолическую, диастолическую и сочетанную. В большинстве случаев, это систоло-диастолическая диссинхрония (41%), либо диастолическая диссинхрония (33%). В работах, не отмечено каких либо ограничений и особенностей для применения СРТ в зависимости от типа диссинхронии.

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

СРТ называют стимуляцию правого и левого желудочков, синхронизированную с предсердным ритмом, которая позволяет корректировать внутрисердечное проведение с целью устранения (или минимизации) механической диссинхронии сердца. В итоге возрастает производительность сердца и снижается выраженность ХСН. Стимуляция осуществляется посредством электрокардиостимулятора (ЭКС) с тремя стимулирующими электродами. Два из них - это обычные стимуляционные электроды, традиционно расположенные в правом предсердии и ПЖ. Третий электрод предназначен для стимуляции ЛЖ. В подавляющем большинстве случаев используется трансвенозный доступ для проведения ЛЖ электрода, посредством которого электрод проводится через коронарный синус (КС) в венозную систему сердца и располагается в одной из ее ветвей на заднебоковой стенке ЛЖ, обычно это латеральная (маргинальная) вена сердца. ЭКС имеет три разъема, к которым подключаются электроды (рис. 2 - см. на цветной вклейке). Нанесение стимулов на правый и левый желудочек может производиться одновременно, либо с небольшой задержкой по времени и опережением одного из желудочков. Основные параметры СРТ: предсердно-желудочковая (AV) задержка и межжелудочковая (VV) задержка определяют-

ся при специальном тестировании и должны обеспечивать максимальное улучшение гемодинамических показателей. Обычно, эффект электрической ресинхронизации ярко отражается на поверхностной ЭКГ - уменьшением продолжительности QRS комплексов (рис. 3), однако степень укорочения желудочкового комплекса на ЭКГ не является прямым предиктором гемодинамического и клинического эффектов СРТ [28, 29].

Необходимо отметить, что до недавнего времени в отечественных и зарубежных публикациях вместо термина «СРТ» использовался термин «бивентрикулярная стимуляция», который не отражает в полной мере механизм метода и все точки его приложения, тем не менее, иногда он продолжает употребляться, особенно при упоминании ранних исследований и публикаций.

ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ МЕТОДА

Одними из первых, S.Cazeau et al., в 1994 году [30] описали клинический случай использования такой методики, посредством проведения четырехкамерной постоянной стимуляции сердца у пациента с терминальной сердечной недостаточностью, IV ФК по NYHA, блокадой ЛНПГ с длительностью QRS более 200 мс и АВ блокадой I степени. Больному был имплантирован DDD кардиостимулятор с эндокардиальными электродами в правых камерах сердца, коронарном синусе и торакоскопически имплантированным электродом для эпикардиальной левожелудочковой стимуляции. В результате проведения ресинхронизирующей стимуляции, на госпитальном этапе, отмечалось увеличение ФВ ЛЖ на 20-25% и состояние пациента стало соответствовать II ФК по NYHA. J.C.Daubert et al. в [31] 1998 году предложили проводить электрод для стимуляции ЛЖ через коронарные вены. Методика получила наибольшее распространение, и компаниями-производителями были созданы специальные электроды и системы доставки электрода в венозную систему сердца.



Рис. 3. ЭКГ пациента с ДКМП (ФВ ЛЖ-25%) и блокадой ЛНПГ. Собственный ритм - QRS -166 мс (слева), при проведении Р-синхронной биполярной бивентрикулярной стимуляции QRS - 108-116 мс (справа). Хорошо выражен эффект электрической ресинхронизации.

Ряд авторов [32-38], в ранних публикациях показали, что СРТ посредством бивентрикулярной и многофокусной желудочковой стимуляции у больных ХСН в сочетании с нарушением межжелудочковой проводимости приводит к существенному гемодинамическому и клиническому улучшению. Действие методики выражается в повышении артериального давления, снижении давления заклинивания в легочных капиллярах, увеличении времени диастолического наполнения ЛЖ (рис. 4 - см. на цветной вклейке). В результате чего, уменьшаются, конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ, регургитация на атрио-вентрикулярных клапанах сердца, происходит т.н. обратное ремоделирование ЛЖ [39] увеличиваются сердечный выброс, ФВЛЖ, и в итоге, снижается ФК сердечной недостаточности пациентов.

Изучение возможностей ресинхронизации желудочков сердца было продолжено в многоцентровых клинических исследованиях (табл. 1). В нерандомизированном исследовании InSync Study [40] была показана эффективность СРТ в статистически достоверном снижении ФК по NYHA, увеличении дистанции при 6-минутной ходьбе и улучшении качества жизни больных с сердечной недостаточностью, находившихся в III, IV ФК.

Исследование MUSTIC SR (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Sinus Rhythm) - Европейское рандомизированное исследование с перекрестным контролем, в котором сравнивались периоды СРТ и отсутствия таковой у больных с тяжелой сердечной недостаточностью и нарушениями внутри/межжелудочкового проведения ($QRS > 150$ мс). Результаты исследования подтвердили значительное улучшение качества жизни, функционального статуса и уменьшение числа госпитализаций у больных на фоне ресинхронизации желудочков. Кроме того, средний показатель смертности пациентов во время проведения исследования, был ниже, чем таковой среди пациентов с аналогичной тяжестью сердечной недостаточности (ФК III-IV по NYHA) без СРТ [41].

В рандомизированном исследовании PATH-CHF (Pacing Therapies for Congestive Heart Failure) было проведено перекрестное сравнение периодов СРТ, стимуляции только ЛЖ и отсутствия стимуляции. По результатам исследования, выявлена тенденция к улучшению качества жизни больных при СРТ по сравнению с исключением стимуляции, и отсутствие достоверных различий между СРТ (бивентрикулярной стимуляцией) и подобранным эффективным режимом стимуляции ЛЖ [42].

Проспективное, рандомизированное исследование MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) [43], включило 453 пациента. Критериями отбора пациентов явились: наличие сердечной недостаточности с ФВЛЖ 35% и менее, в сочетании с расширенным QRS комплексом - 130 мс и более. Все пациенты получали комплексную лекарственную терапию сердечной недостаточности и были рандомизированы на две группы: ресинхронизации (228 чел.) и контроля (225 чел.).

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность ресинхронизирующей стимуляции. Отмечен ряд улучшений, имеющих статистическую достоверность, относительно контрольной группы (табл. 2). Кроме того, за 6 месяцев наблюдения, зарегистри-

ровано достоверное снижение смертности среди пациентов с СРТ. Осложнения при имплантациях систем для СРТ отмечались в 8% случаев. У четверых пациентов (двое из которых погибли), во время операции, наблюдалось выраженное угнетение гемодинамики, сопровождавшееся брадикардией и асистолией. В двух случаях произошла перфорация коронарного синуса, и потребовался перикардиоцентез.

Значительным, по ряду показателей явилось многоцентровое, проспективное, рандомизированное исследование COMPANION [44, 45], которое проводилось в 182 центрах США и включило 1520 пациентов. В исследовании сравнивались три группы пациентов: 1) только с оптимальной лекарственной терапией ХСН ($n=308$), 2) с оптимальной лекарственной терапией ХСН и СРТ ($n=617$), с оптимальной лекарственной терапией ХСН и СРТ-Д (устройство, объединившее функции ИКД и СРТ) ($n=595$). Исследование продемонстрировало близкое к достоверному снижению общей смертности на 24% ($p=0,059$) в группе СРТ, относительно группы с оптимальной лекарственной терапией. При сравнении этого же показателя между группами пациентов с СРТ-Д устройствами и оптимальной лекарственной терапией, было отмечено его снижение на 36% в группе СРТ-Д ($p=0,003$) (рис. 5). Снижение риска госпитализации или смерти, вследствие сердечно-сосудистых причин, в группе СРТ составило 25% ($p=0,002$), в группе СРТ-Д - 28% ($p<0,001$). Риск госпитализации или смерти по поводу сердечной недостаточности уменьшился на 34% в группе СРТ ($p<0,002$) и на 40% в группе СРТ-Д по сравнению с лекарственной терапией ($p<0,001$). Основным выводом исследования явилось, что у пациентов с выраженной ХСН и удлиненным QRS комплексом, СРТ снижает комбинированный риск первой госпитализации и смерти от всех причин, а СРТ устройства с функцией дефибрилляции (СРТ-Д) статистически достоверно снижают общую смертность среди данной категории пациентов.

В многоцентровом, проспективном, параллельном, рандомизированном исследовании CARE-HF (Cardiac Resynchronization - Heart Failure Study Investigators) [46, 47] изучалась эффективность СРТ, с использованием устройств без функции дефибриллятора. Все пациенты ($n=813$), получавшие оптимальную лекарственную терапию, включая ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину и антагонисты альдостерона были рандомизированы на две группы: 1) СРТ ($n=409$), 2) контроля ($n=404$). Критериями включения явились: ХСН III-IV ФК (NYHA), ФВЛЖ $\geq 35\%$, конечный диастолический диаметр ЛЖ > 30 мм/рост, желудочковая диссинхрония - $QRS \geq 120$ мс, причем если длительность QRS составляла от 120 до 149 мс, диссинхрония должна была быть подтверждена данными Эхо КГ исследования, критериями для которого были определены: задержка предизгнания из аорты > 140 мс; межжелудочковая механическая задержка > 40 мс; задержка активации заднебоковой стенки левого желудочка. Период наблюдения составил 29,4 месяцев.

Результаты исследования продемонстрировали следующее. Первичной конечной точки (смерть от любой причины или незапланированная госпитализация в связи

Таблица 1.

Основные контролируемые рандомизированные исследования по изучению клинической эффективности СРТ (начало)

Название исследования (1)	Вид исследования (2)	Критерии включения (3)	Изучаемые параметры (4)	n (5)	Результаты (6)
Pacing therapy in Congestive Heart Failure PATH-CHF	Длительное, плацебо-контролируемое во II фазе, перекрестное между ЛЖ и БВС	III-IV ФК СН, QRS>150 мс, CP<55, PR>150 мс	ППК, анаэробный порог, ТШХ, КЖ, ФК NYHA	41	Увеличение толерантности к ФН, улучшение КЖ
PATH-CHF II	Перекрестное рандомизированное исследование среди пациентов без БВС и с ЛЖ ЭКС с QRS 120-150 и >150 мс	II-IV ФК СН, QRS>120 мс, ФВ ЛЖ<30%, ОМТ СН, показания к ИКД	ППК, анаэробный порог, ТШХ, КЖ, ФК NYHA, количество госпитализаций	68	У всех пациентов отмечено, достоверное снижение ППК, улучшение результатов ТШХ и КЖ
Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Sinus Rhythm MUSTIC SR	Проспективное рандомизированное перекрестное слепое исследование	III ФК СН, QRS>150 мс, КДР ЛЖ>60 мм, ФВ ЛЖ<30%, ТШХ<450 м.	ТШХ, ППК, КЖ, ФК NYHA, количество госпитализаций, смерть от всех причин, параметры Эхо КГ, лечение по предпочтению пациента	67	Улучшение результатов ТШХ, КЖ, снижение ППК, ФК СН. Уменьшение числа госпитализаций, пациенты предпочитают СРТ
Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Atrial Fibrillation MUSTIC AF	Проспективное рандомизированное перекрестное слепое исследование	III ФК СН, КДР ЛЖ >60 мм, ФВ ЛЖ <30%, ТШХ<450 м, QRS>200 мс во время желудочковой стимуляции	ТШХ, ППК, КЖ, ФК СН, количество госпитализаций, смерть от всех причин, лечение по предпочтению пациента	64	Улучшение результатов ТШХ, КЖ, снижение ППК, ФК СН. Уменьшение числа госпитализаций, пациенты предпочитают СРТ
Multicenter InSync Randomized Clinical Evalution MIRACLE	Проспективное рандомизированное перекрестное двойное слепое параллельное контролируемое исследование	II-IV ФК СН, QRS>130 мс, КДР ЛЖ>55 мм, ФВ ЛЖ<35%, ОМТ СН, отсутствие показаний к ЭКС	КЖ, ФК СН, ТШХ, ППК, смертность, количество госпитализаций по СН, длительность QRS	453	Улучшение КЖ, ФК СН, результатов ТШХ, ФВ ЛЖ, КДР ЛЖ, уменьшение митральной регургитации, числа госпитализаций
Cardiac Resynchronization in Heart Failure CARE-HF	Рандомизированное исследование пациентов с ОМТ ХСН с СРТ и без	II-IV ФК СН, КДР ЛЖ>30 мм/м, ФВ ЛЖ<35%, QRS>150 или 130 + ЭхоКГ признаки диссинхронии; ОМТ СН	Смерть от всех причин, внеплановая госпитализация по СС причинам; госпитализация по СН, КЖ, ФК СН, ЭхоКГ - значение ФВ ЛЖ, нейрогормоны, экономические аспекты	813	Впервые было показано достоверное снижение смертности при СРТ (без ИКД) при длительном периоде наблюдения. Достоверное снижение случаев ВСС.
Post AV Nodal Ablation Evalution PAVE	Рандомизированное исследование по сравнению стимуляции ПЖ, ЛЖ и БВС (3 группы) у больных с хронической ФП	I-III ФК СН после аблации АВУ, 3 мес ОМТ СН	КЖ, ТШХ (выявить преимущества КС ЛЖ и БВС над ПЖ); параметры ЭхоКГ	652	Достоверное улучшение ТШХ, ППК и продолжительности выполняемой нагрузки. БВС предпочтительна.

с сердечно-сосудистыми заболеваниями) достигли 159 (39%) пациентов из группы СРТ и 224 (55%) пациента из группы лекарственной терапии ($p<0,001$). Общая смертность составила 82 (20%) случая в группе СРТ и 120 (30%) случаев в группе лекарственной терапии ($p<0,002$) (рис. 6). В группе СРТ относительное снижение риска смертности составило 36%, ($p<0,002$), риск

смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности были меньше в СРТ-группе на 46% ($p<0,001$). Кроме того, в группе пациентов с СРТ отмечалось достоверное улучшение по ряду показателей: уменьшение межжелудочковой механической задержки, уменьшение конечно-систолического объема, уменьшение площади митральной регургитации, увеличение ФВ

Таблица 1.

Основные контролируемые рандомизированные исследования по изучению клинической эффективности СРТ (окончание)

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation-implantable Cardioverter Defibrillator MIRACLE ICD	Проспективное рандомизированное двойное слепое параллельное контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности СРТ у пациентов с СР и показаниями к имплантации ИКД	II-IV ФК СН, QRS>150, КДР ЛЖ >55 мм, ФВ ЛЖ <35%, показания к ИКД	КЖ, ФК СН, ТШХ, ППК, толерантность к ФН, комбинация параметров по СН (смертность, кол-во госпитализаций по СН, ФК СН), безопасность СРТ-Д	364	Улучшение ряда показателей течения СН, КЖ, ФК, использование СРТ-Д безопасно
VENTAK CHF/CONTAC CD	Параллельное двойное слепое исследование СРТ-Д	II-IV ФК СН, QRS>120 мм, ФВ ЛЖ<35%, показания к ИКД, ОМТ ХСН	Смерть от всех причин, кол-во госпитализаций по ХСН или по ЖТ/ФЖ, требующей лечения кардиоверсией; ТШХ, ППК, КЖ, ФК СН, параметры ЭхоКГ, нейрoгормоны	490	Доказанна эффективность и безопасность электродов и систем СРТ. Отмечено улучшение в ППК, результатов ТШХ, КЖ, ФК СН
Comparison of Medical Therapy Pacing and Defibrillator in Heart Failure COMPANION	Рандомизированное тринаправленное исследование 1520 пациентов с ОМТ ХСН, с ОМТ ХСН и СРТ; с ОМТ ХСН и СРТ-Д	III-IV ФК СН, ФВ ЛЖ<35%, QRS>120 мс, PR>150 мс, отсутствие показаний к имплантации ЭКС или ИКД	Смерть от всех причин, число госпитализаций по всем причинам, КЖ, максимально переносимые ФН, заболеваемость сердечно-сосудистой патологией		Прекращено преждевременно благодаря снижению смертности и госпитализаций при СРТ и смертности от всех причин при СРТ-Д

Где, КЖ - качество жизни, ЛЖ - левый желудочек, ПЖ - правый желудочек, СН - сердечная недостаточность, СР - синусовый ритм, ФВ ЛЖ - фракция выброса ЛЖ, ФК - функциональный класс, ФП - фибрилляция предсердий, ППК - пиковое потребление кислорода, ТШХ - тест 6-минутной ходьбы, КЖ - качество жизни, ОМТ - оптимальная медикаментозная терапия

ЛЖ, улучшение симптоматики и качества жизни пациентов ($p<0,01$ при сравнении по всем показателям).

В исследовании CARE-HF, впервые было показано статистически достоверное, положительное влияние СРТ (без функции дефибриллятора) на продолжительность жизни пациентов с ХСН при достаточно длительном периоде наблюдения. Снижение общей смертности было обусловлено, как снижением смертности непосредственно от ХСН ($p=0,003$), так и уменьшением числа случаев внезапной смерти в группе СРТ ($p=0,005$). В исследовании наглядно продемонстрированы эффекты обратного ремоделирования ЛЖ и улучшения нейрoгормональной регуляции под влиянием СРТ. Важным моментом явился принцип отбора пациентов и распознавания диссинхронии желудочков, поскольку исследование было первым, где кроме критерия длительности QRS использовались эхокардиографические критерии желудочковой диссинхронии [47, 48].

Два крупных метаанализа рандомизированных исследований подтвер-

дили доказанность ряда положительных эффектов СРТ. Девять исследований (3216 пациентов) были объединены в метаанализе F.A.McAlister и соавт. [49] и пять исследований (2292 пациента) - в метаанализе M.Rivera-Ayerza и соавт. [50]. Обобщая главные выводы данных

Таблица 2.

Некоторые результаты исследования MIRACLE [43]

Показатели динамики	Контрольная группа (n=98-198)	Группа БВС (n=90-214)	p
Дистанция ТШХ (м)	+10	+39	0,005
Качество жизни (баллы)	-9	-18	0,001
ФК NYHA (n)	74	143	<0,001
ППК (мл/кг/мин)	+0,2	+1,1	0,009
Время тредмилл-теста (с)	+19	+81	0,001
ФВЛЖ (%)	-0,2	+4,6	<0,001
КДР ЛЖ (мм)	0,0	-3,5	<0,001
Митральная регургитация (мм ²)	-0,5	-2,7	<0,001
Длительность QRS (мс)	0	-20	<0,001
Госпитализировано в связи с СН (%)	15	8	<0,05
В/в инъекции для лечения СН (%)	15	7	<0,05

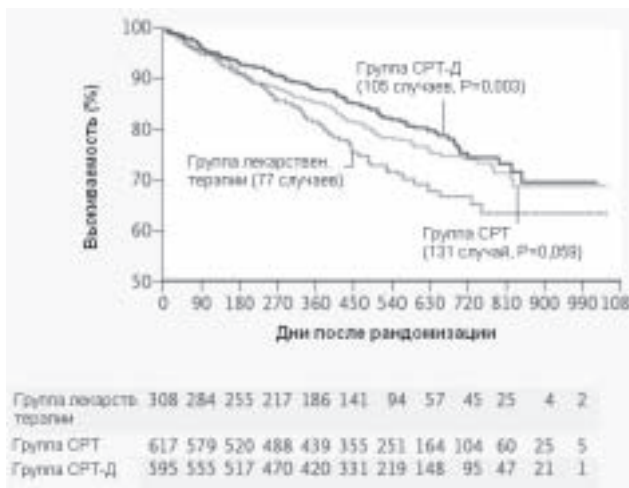


Рис. 5. Исследование COMPANION [44, 45]: снижение общей смертности на 24% ($p=0,059$) в группе CPT и на 36% в группе CPT-Д ($p=0,003$). (CPT-Д - устройство для ресинхронизации сердца с функцией дефибриллятора).

метаанализов, следует отметить что CPT, по ряду показателей достоверно улучшает функцию ЛЖ, достоверно улучшает качество жизни и ФК ХСН. Кроме того, CPT достоверно влияет на уменьшение числа госпитализаций, связанных с ХСН и снижение общей смертности, за счет снижения смертности от ХСН.

Таким образом, сердечная ресинхронизирующая терапия посредством предсердно двухжелудочковой стимуляции является методом лечения ХСН, дополняющим оптимальную лекарственную терапию с клинически доказанными положительными результатами относительно насосной функции сердца, продолжительности жизни пациентов, количества госпитализаций и качества жизни.

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

В значительном проценте случаев, исходом ХСН является ВСС. По данным MERIT-HF Study Group [51], внезапная смерть, среди других смертельных исходов у пациентов с ХСН II ФК (NYHA) достигает 64%, в группе пациентов III ФК - 59%, и снижается среди пациентов IV ФК до 33%, где основной причиной смертности (56%) является, непосредственно сердечная недостаточность. Как было упомянуто выше, ряд исследований [5-11] показал что общая смертность при симптоматичной ХСН варьирует в пределах 20-30% больных за 2-2,5 года, где внезапная смертность достигает 50% и более от общей. Изучение применения ИКД для профилактики внезапной смерти среди больных сердечной недостаточностью показало их высокую эффективность. Так, в основных рандомизированных исследованиях MADIT, MADIT-II, MUSTT, SCD-HeFT [8, 9, 11, 52] была доказана целесообразность использования данных устройств у больных ХСН II-III ФК, с ФВЛЖ 35-40% и менее. В тоже время, ресинхронизирующая терапия не продемонстрировала существенного влияния на уменьшение доли ВСС в общей смертности у больных ХСН. Только в исследовании CARE-HF [48], было отмечено достоверное

уменьшение числа случаев внезапной смерти в группе пациентов с CPT устройствами ($p=0,005$). Мета-анализ основных исследований по изучению CPT [50] (MUSTIC, MIRACLE, MUSTIC AF, COMPANION CARE-HF), объединивший 1343 пациента в группе CPT и 1028 пациентов в группе контроля, показал: CPT достоверно снижает общую смертность, не оказывая существенного влияния на долю внезапной смерти у больных с выраженной ХСН. Вместе с тем, сравнение ресинхронизирующих устройств с функцией дефибрилляции CPT-Д (рис. 7) с обычными CPT устройствами, в упомянутом выше исследовании COMPANION [44,45], продемонстрировало преимущество первых по нескольким показателям: 1) более выраженное и достоверное снижение общей смертности (36% при $p=0,003$ против 24% при $p=0,059$); 2) более выраженное снижение риска госпитализации или смерти, вследствие сердечно-сосудистых причин, 28% ($p<0,001$) против 25% ($p=0,002$); 3) более выраженное снижение риска госпитализации или смерти по поводу сердечной недостаточности 40% ($p<0,001$) против 34% ($p<0,002$).

Таким образом, применение устройств CPT-Д, сочетающих в себе функции бивентрикулярного кардиостимулятора и кардиовертера-дефибриллятора является более обоснованным и перспективным, чем устройств только для CPT, прежде всего, в плане увеличения продолжительности жизни и снижения риска госпитализа-

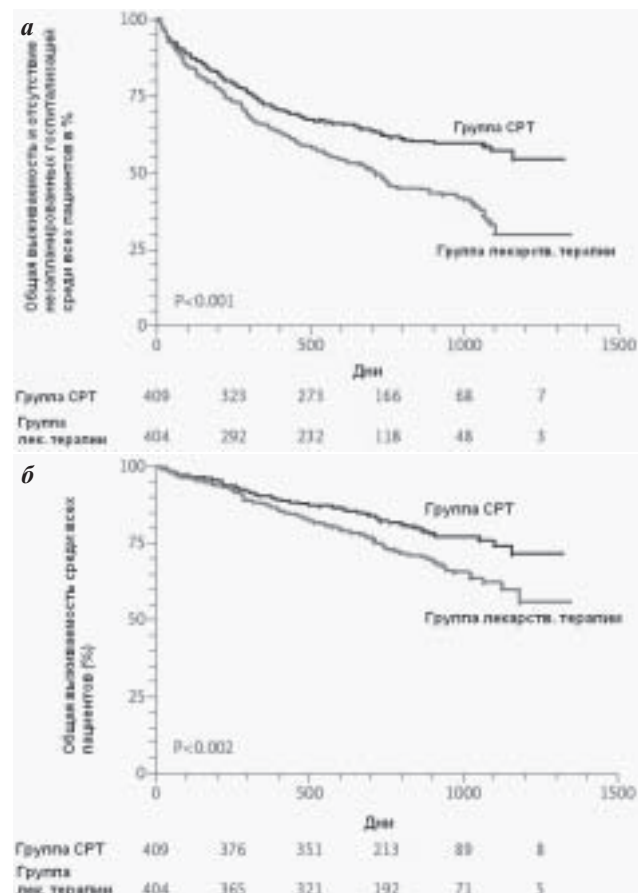


Рис. 6. Первичные конечные точки исследования CARE-HF [46, 47]: а - смерть от любой причины или незапланированная госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями ($P<0,001$), б - общая выживаемость в группах.

ций у больных с ХСН. Показания к применению СРТ-Д устройств нашли отражение в рекомендациях Американской ассоциации сердца, Американской коллегии кардиологов [53, 54] и Европейского общества кардиологов по профилактике ВСС и лечению желудочковых аритмий 2006 года [55]: «ИКД терапия в комбинации с бивентрикулярной стимуляцией может быть эффективна для первичной профилактики, для снижения общей смертности посредством снижения ВСС у пациентов III или IV ФК по NYHA, получающих оптимальную лекарственную терапию, имеющих синусовый ритм, с QRS комплексами, как минимум, 120 мс, предполагаемый срок жизни которых, может быть более 1 года». Класс показаний IIa, уровень доказанности B.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Показания для применения СРТ у больных ХСН, впервые были опубликованы в «Рекомендациях ВНОА» [56] по имплантации антиаритмических устройств в 2005 году. Более современная версия показаний для СРТ представлена в «Национальных Рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН» [57], официально утвержденных съездом ВНОК 12 октября 2006 года. Приводим пункты, непосредственно касающиеся СРТ:

9.1.1. Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) (предсердно-двухжелудочковая стимуляция) показана больным с ХСН III-IV ФК, желудочковой диссинхронией ($QRS \geq 120$ мс и по данным ЭхоКГ) и сниженной ФВ ЛЖ, которые не могут быть компенсированы на максимальной медикаментозной терапии. Применение СРТ позволяет улучшать симптоматику больных (класс показаний I, степень доказанности A), снижать число госпитализаций (класс показаний I, степень доказанности A) и снижать смертность (класс показаний I, степень доказанности B).

9.1.2. Имплантация ИКД с возможностью сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) показана больным с ХСН III-IV ФК, сниженной ФВ ЛЖ и желудочковой диссинхронией ($QRS \geq 120$ мс и по данным ЭхоКГ), для улучшения течения заболевания и снижения смертности (класс показаний IIa, степень доказанности B).

Следует отметить, что в американских показаниях, СРТ рекомендуется в дополнение к лекарственной терапии у пациентов с ХСН III-IV ФК и диссинхронией, в отличие от российских, где говорится о невозможности компенсации данных больных при приеме максимальной лекарственной терапии. В европейских и американских рекомендациях жестко сформулированы противопоказания к стимуляции правого желудочка у больных с брадиаритмиями и дисфункцией ЛЖ, в т.ч. противопоказана имплантация обычного двухкамерного ЭКС пациентам с ХСН и высокой степенью АВ блокады, поскольку при стимуляции ПЖ возникает диссинхрония желудочков, которая усугубляет течение ХСН. Появился специфический термин «апгрейд обычной системы ЭКС в бивентрикулярную систему стимуляции» (upgrade to biventricular pacing) [58], подразумевающий необходимость замены обычного ЭКС на бивентрикулярный, с имплантацией ЛЖ электрода, у больных с

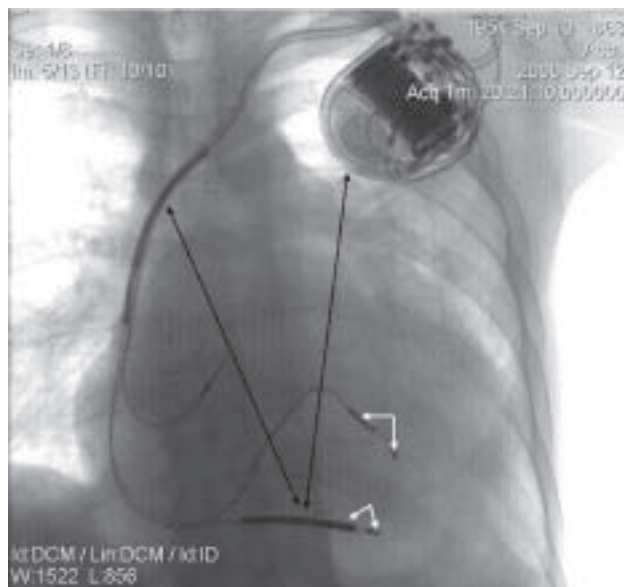


Рис. 7. Рентгенограмма пациента с комбинированным устройством - СРТ-Д: для осуществления ресинхронизирующей терапии сердца и профилактики внезапной смерти, посредством нанесения электрического разряда между шокowymi спиралями в ПЖ, верхней полой вене и корпусом прибора (указаны черными стрелками). Полюсы электродов для бивентрикулярной стимуляции указаны белыми стрелками.

развившейся сердечной недостаточностью. По образному выражению D.G.Benditt: «Имплантация одного дополнительного электрода может принести месяцы, или, даже годы жизни, причем более комфортной», [59] для данной группы пациентов.

Нельзя не отметить, существенное противоречие, допущенное в ряде опубликованных рекомендаций [54, 55, 57], где показания для СРТ-Д устройств выделены в отдельный пункт. В результате такого подхода, класс показаний и уровень доказанности для СРТ-Д устройств снижаются. Возникает ситуация, когда для одной и той же группы пациентов СРТ и ИКД по отдельности, имеют I класс показаний и уровень доказанности A, а для СРТ-Д устройств предлагается класс показаний IIa и уровень доказанности B. Это связано с тем, что показания для СРТ-Д основываются, только на одном крупном исследовании COMPANION, в то время как показания для СРТ и ИКД в отдельности, основаны на достаточном количестве многоцентровых рандомизированных исследований. Представляется более оптимальным, принимать решение об имплантации СРТ-Д на основании наличия показаний для имплантации СРТ и ИКД у каждого конкретного пациента.

Еще одним слабым звеном принятых показаний, является использование длительности комплекса QRS, как критерия сердечной диссинхронии. Ряд последних публикаций [60-65] показывает что механическая диссинхрония далеко не всегда сопровождается расширением QRS комплексов на ЭКГ, а использование СРТ устройств у пациентов с узкими QRS комплексами, во многих случаях, демонстрирует хороший терапевтический эффект. В последнее время, для отбора пациентов на СРТ, все больше исследователей предпочитают ис-

пользовать не ЭКГ а ЭхоКГ критерии диссинхронии сердца [66-69]. Возможно также, что выраженные положительные результаты от применения СРТ в исследовании CARE-HF, были получены благодаря использованию ЭхоКГ признаков диссинхронии при отборе больных, тогда как, наличие значительного числа пациентов без желаемого эффекта от СРТ в более ранних исследованиях, было связано (в т.ч.) с использованием в качестве основного критерия - длительности комплексов QRS. Очевидно, что в ближайшем будущем ЭхоКГ критерии, в том или ином виде, будут включены в показания для СРТ.

Сегодня, сердечная ресинхронизирующая терапия является новым и в тоже время, утвердившимся методом лечения ХСН, показания для которого присутству-

ют в рекомендациях кардиологических обществ большинства развитых стран. Важно, что эффективность метода доказана в большом количестве крупных, хорошо организованных исследований, с привлечением значительного количества пациентов. Технология метода продолжает активно развиваться и совершенствоваться, что повышает эффективность лечения и снижает количество осложнений. Продолжаются клинические исследования, которые позволят оптимизировать метод и ответить на оставшиеся вопросы. Хотелось бы, подчеркнуть значимость метода для России, где в силу разных причин, другие нелекарственные методы лечения ХСН широкого распространения не получили, а ресинхронизирующая терапия сердца является доступным и клинически доказанным методом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heart Rhythm Society 2006; www.hrsonline.org
2. Thom T., Haase N., Rosamond W. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2006 Update. A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; e85-e151.
3. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и соавт. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения: исследование ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная Недостаточность* 2004. - т.5, №1: 4-7.
4. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и соавт. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная Недостаточность* 2006. – т.7, №3: 112-115.
5. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E., et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. TRACE Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:1670- 1676.
6. Dargie H. for The CAPRICORN Investigator, Effect of Carvedilol on Outcome After Myocardial Infarction in Patients with Left-Ventricular Dysfunction: The CAPRICORN Randomised Trial. *Lancet*, 2001; 357:1385-1390.
7. Julian D.G., Camm A.J., Frangin G., et al. The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet*, 1997;349:667-674.
8. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia // *N. Engl. J. Med.* - 1996.- N. 335.- P. 1933-1940.
9. Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D. et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999;341:1882-90.
10. Buxton A.E., Lee K.L., DiCarlo L., et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1937-45.
11. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // *N. Eng. J. Med.* - 2002. – N. 346.- P.877-883.
12. NHLBI. Morbidity and Mortality: 2000 Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Geneva: World Health Organization; 1996.
13. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The Euro-Heart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003; 24 (5): 442-463.
14. Health Care Financing Review, 2003 Medicare and Medicaid Statistical Supplement. (www.cms.hhs.gov/review/supp/2003)
15. Wiggers C.J. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925; 73:346–78.
16. Grines C.L., Bashore T.M., Boudoulas H. et al., Functional Abnormalities in Isolated Left Bundle Branch Block; The Effect of Interventricular Asynchrony, *Circulation* 1989; 79:845-853.
17. Xiao H.B, Lee C.H., Gibson D.G. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br. Heart. J.* 1991; 66:443–7.
18. Gerber TC, Nishimura RA, Hayes DL et al., Left ventricular and biventricular pacing in Congestive Heart Failure, *Mayo Clin Proc* 2001;76:803-812.
19. Verbeek X.A.A.M., Vernooij K., Peschar M. et al., Quantification of interventricular asynchrony during LBBB and ventricular pacing, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: H1370–H1378.
20. Masoudi F.A., Havranek E.P., Smith G. et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 217-23.
21. Havranek E.P., Masoudi F.A., Westfall K.A. et al. Spectrum of heart failure in older patients: Results from the National Heart Failure Project. *Am. Heart J.* 2002; 143:412-417.
22. Shenkman H.J., McKinnon J.E., Khandelwal A.K. et al. Determinants of QRS Prolongation in a Generalized Heart Failure Population: Findings from the Conquest Study [Abstract 2993]. *Circulation* 2000; 102 (18 Suppl II).
23. Schoeller R., Andresen D., Buttner P. et al. First-or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 720-726.
24. Aaronson K., Schwartz J.S., Chen T. et al. Development and prospective validation of a clinical index to pre-

- dict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95:2660–2667.
25. Farwell D., Patel N.R., Hall A. et al. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart. J.* 2000; 21:1246-1250.
 26. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Romito R. et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J.Am.Coll.Cardiol*; 2002; 40:1615-22.
 27. Schuster P., Faerstrand S. Techniques for Identification of Left Ventricular Asynchrony for Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2005; 5(3):175-185.
 28. Reuter S., Garrigue S., Bordachar P. et al. Intermediate-term results of biventricular pacing in heart failure: Correlation between clinical and hemodynamic data // *PACE*. – 2000. Vol. 23. – P. 1713-1717.
 29. Bordachar P, Garrigue S, Reuter S. et al. Hemodynamic assessment of right, left, and biventricular pacing by peak endocardial acceleration and echocardiography in patients with end-stage heart failure // *PACE*. – 2000. – Vol. 23. – P.1726-1730.
 30. Cazeau S., Ritter P., Bakdach S., Lazarus A., Limousin M., Henao L., Mundler O., Daubert J.C., Mugica J. Four chamber pacing In dilated cardiomyopathy // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1994. – Vol. 17. – P.1974-1979.
 31. Daubert J.C., Ritter P., Le Breton H., et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. // *PACE*. – 1998. Vol.21.P.239-245.
 32. Blanc J.J., Etienne Y., Gillard M., Mansourati J et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 3273-3277.
 33. Auricchio A., Salo R. Acute hemodynamic improvement by pacing in patients with severe congestive heart failure // *PACE*. – 1997. – Vol. 20. – P.313-324.
 34. Kass D.A., Chen C.H., Curry C., Talbot M., Berger R., Fetis B., Nevo E. // Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P.1567-1573.
 35. Leclercq C., Cazeau S., Le Breton H. et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol.32. – P.1825-1831.
 36. Kim W.Y, Sogaard P., Mortensen P.T. et al. Three dimensional echocardiography documents haemodynamic improvement by biventricular pacing in patients with severe heart failure // *Heart*. – 2001. Vol. 85. P. 514-520.
 37. Jais P, Shah DC, Takahashi A. et al. Endocardial biventricular pacing // *Eur. Heart. J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 192A.
 38. Reuter S., Garrigue S., Bordachar P. et al. Intermediate-term results of biventricular pacing in heart failure: Correlation between clinical and hemodynamic data // *PACE*. – 2000. Vol. 23. – P. 1713-1717.
 39. Yu C.M., Chau E., Sanderson J.E. et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*. 2002; V. 105.P. 438-445.
 40. Gras D., Mabo P., Tang T. et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study *PACE*.1998; Vol. 21. P. 2249-2255.
 41. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T. et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N. Engl. J. Med.* 2001; Vol. 344. P. 873-880.
 42. Haywood G. Biventricular pacing in heart failure: update on results from clinical trials. *Curr. Control. Trials Cardiovasc. Med.* 2001; Vol. 2. – P. 292-297.
 43. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al. for the MIRACLE Study Group. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; Vol. 346. – P. 1845-1853.
 44. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; Vol.350. – P.2140-2150.
 45. Carson P., Anand I., O'Connor C. et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol.46, №12. – P.2329 -2334.
 46. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E. et al. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; Vol.3. – P.481-489.
 47. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005. – Vol.352. – P.1539–1549.
 48. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E. et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur. Heart J.* 2006. – Vol.27. – P.1928-1932.
 49. McAlister F.A., Ezekowitz J.A., Wiebe N. et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann. Intern. Med.* 2004. – Vol.141. – P.381-390.
 50. Rivero-Ayerza M., Theuns D., Garcia-Garcia H.M. et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur.Heart J.* 2006;27:2682-2688.
 51. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
 52. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:225-237.
 53. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult - Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the

- Evaluation and Management of Heart Failure) J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol.46:116-1143.
54. Zipes D., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death - Executive Summary. Eur. Heart J. 2006;27:2099-2140.
 55. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology Eur. Heart J. 2005. Vol.26:1115-1140.
 56. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. - Москва, 2005, 238 с.
 57. Беленков Ю. Н., Васюк Ю. А., Галявич А. С. и соавт. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная Недостаточность 2007;8: в печати, www.OSSN.ru
 58. Dilaveris P., Pantazis A., Giannopoulos G. et al. Upgrade to biventricular pacing in patients with pacing-induced heart failure: can resynchronization do the trick? Europace 2006;8:352-357.
 59. Benditt D.G., Ermis C. Может ли быть обоснованным назначение двухжелудочкового кардиостимулятора без режима дефибрилляции у больных с сердечной недостаточностью? ISHNE Heart Failure World-Wide Internet Symposium; www.hf-symposium.org
 60. Кузнецов В.А., Колунин Г.В., Харац В.Е. и соавт. Ресинхронизирующая сердечная терапия у больных с хронической сердечной недостаточностью без расширения комплекса QRS электрокардиограммы. Тер.Арх. 2005;3:77- 79.
 61. Achilli A., Sassara M., Ficili S. et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS // J. Am. Coll. Cardiol. 2003;42:2117-2124.
 62. Ghio S., Constantin C., Klersy C. et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. Eur. Heart J. 2004;25:571-578.
 63. Perez de Isla L., Florit J., Garcia-Fernandez M.A. et al. Prevalence of echocardiographically detected ventricular asynchrony in patients with left ventricular systolic dysfunction J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2005;18:850-859.
 64. Bleeker G.B., Schalij M.J., Holman E.R. et al. Cardiac Resynchronization Therapy in patients with a narrow QRS complex. Eur. Heart J. 2006;27;Abstract Suppl.:193.
 65. Avramidis D., Andrikopoulos G.K., Tzeis S. et al. Variability of QRS duration measurements in candidates for cardiac resynchronization therapy. Eur. Heart J. 2006;27;Abstract Suppl.:605.
 66. Sogaard P., Egeblad H., Kim W.Y. et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy J. Am. Coll. Cardiol. 2002;40:723-730.
 67. Kass D.A. Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders. Rev. Cardiovasc. Med. 2003;4(Suppl 2):S3-S13.
 68. Bax J.J., Ansalone G., Breithardt O.A. et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. J. Am. Coll. Cardiol. 2004;44:1-9.
 69. Bleeker G.B., Bax J.J., Schalij M.J., van der Wall E.E. Tissue Doppler imaging to assess left ventricular dyssynchrony and resynchronization therapy. Eur. J. Echocardiogr. 2005;6:382-384.
 70. Gasparini M, Galimberti P, Agricola P, et al. Long-term follow-up after cardiac resynchronization therapy: Poor clinical outcome in patients enrolled in NYHA Class IV. Program and abstracts of the European Society of Cardiology Congress 2003; August 30-September 3, 2003; Vienna, Austria. Abstract 1962.
 71. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Clinical efficacy of one year cardiac resynchronization therapy in heart failure patients stratified by QRS duration: Results of the PATH-CHF II trial. Program and abstracts of the European Society of Cardiology Congress 2003; August 30-September 3, 2003; Vienna, Austria. Abstract 1963.
 72. Doshi R.N., Daoud E.G., Fellows C. et al. Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation (The PAVE Study). J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2005;16 (11):1160-1165.