

# Применение ресинхронизирующей терапии сердца у больных с сердечной недостаточностью

**О.С. Сычев\*, А.А. Бородай\*, Д.Е. Волков\*\***

\*ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

\*\*ГП «Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины», г. Харьков

## Обоснование применения сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с сердечной недостаточностью (СН)

В 1997 г. возникла новая концепция патофизиологии СН. Среди больных с III/IV функциональным классом (ФК) по New York Heart Association (NYHA) примерно у 30-40% обнаруживалась блокада левой ножки (БЛН) пучка Гиса или нарушение внутрижелудочковой проводимости. Вначале данные факты связывали с нарушением сократимости миокарда, однако при детальном анализе обнаружилось, что именно нарушения электрического проведения ответственны за изменение механической функции у многих больных. Недавние исследования показали, что БЛН является комплексным и гетерогенным заболеванием электрической системы сердца. Эндокардиальное картирование продемонстрировало одинаковую последовательность активации при БЛН и атриоventрикулярной (АВ) последовательной верхушечной стимуляции правого желудочка (ПЖ), что привело к использованию стимуляции ПЖ в качестве экспериментальной модели БЛН [1]. Аналогично модель БЛН на животных легко получается с помощью абляции проксимальной части левой ножки. В результате был введен термин «миокардиальная диссинхрония» и появилось предположение, что улучшением функции проведения можно добиться улучшения сократимости сердца — таким образом, появились предпосылки к возникновению сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

Использование СРТ началось с серии коротких исследований у больных со сниженной сократимостью левого желудочка (ЛЖ), которые показали улучшение параметров гемодинамики, уменьшение асинхронии ЛЖ и увеличение его ударного объема. Дальнейшие рандомизированные исследования позволили рекомендовать проведение СРТ рутинно у больных с СН.

Было доказано, что ресинхронизация ЛЖ и ПЖ вызывает обратное ремоделирование камер сердца, а именно: улучшение сократимости, увеличение сердечного выброса, нормализацию парадоксального движения межжелудочковой перегородки, уменьшение конечно-систолического объема, давления в левом предсердии и степени митральной регургитации, что приводит к уменьшению симптомов СН. Положительным является и то, что улучшение не кратковременное, а сохраняется длительно, а выключение устройства приводит к обратному увеличению полостей сердца и митральной недостаточности. Кроме того, уже в течение первых двух недель СРТ происходит более равномерное перераспределение как кровотока, так и потребления кислорода. То, что ухудшение кровотока происходит в течение 15 мин после прекращения СРТ, демонстрирует, что недостаточная перфузия перегородки во время БЛН происходит прежде всего из-за ненормального распределения нагрузки [2, 3].

Таким образом, необходимость проведения СРТ тесно связана с понятием электрической диссинхронии, которое включает прежде всего задержку активации миокарда, что обычно проявляется расширением комплекса QRS и является важным, поскольку именно электромеханическая диссинхрония, а не нарушение региональной сократимости миокарда является объектом СРТ. Механическая диссинхрония непрямо пропорциональна электрической, поскольку связана не только с возбуждением ткани. Механический ответ требует сопряжения клеточных процессов возбуждения-сокращения для образования движения миокарда и обусловлен процессами, контролирующими кальциевые каналы взаимодействия между миофиламентами и кальцием, региональную нагрузку, фиброз и другие факторы. Поэтому региональные нарушения механической функции могут быть не связаны с электрической диссинхронией, а методы изображения

механических свойств отражают движение мышцы, а не последовательность активации, потому с их помощью не всегда можно определить механизм диссинхронии [3].

БЛН или близкая ей электрическая стимуляция из верхушки ПЖ приводит к значительным изменениям систолической и диастолической функции. Асинхронная активация желудочков приводит к межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии. Межжелудочковая диссинхрония ведет к поздней активации ЛЖ и, следовательно, меняет трансептальный градиент давления, что приводит к парадоксальному заднему движению межжелудочковой перегородки в фазу предизгнания [4]. Это может приводить к смещению задней папиллярной мышцы к митральному кольцу и ранней митральной регургитации. Внутрижелудочковая диссинхрония приводит к удлинению периодов изоволюмического сокращения и расслабления без увеличения общей длительности систолы, что ведет к уменьшению длительности и протяженности изгнания. Дискоординация активации папиллярных мышц еще больше нарушает общую функцию ЛЖ за счет усиления митральной регургитации, что приводит к дилатации ЛЖ и повышению давления заклинивания в системе легочной артерии. Таким образом, при длительно существующей БЛН развитие дилатации ЛЖ возникает из-за его перегрузки объемом. В то же время развитие асимметричной гипертрофии связано как с дилатацией полостей, так и с повышенным тонусом симпатической нервной системы. Кроме того, при межжелудочковой диссинхронии увеличивается интервал между сокращением левого предсердия и ЛЖ, что потенциально ведет к недостаточному его наполнению и снижению его преднагрузки [5-7]. Следует отметить, что нарушения насосной функции сердца у больных с БЛН наблюдались в исследованиях с людьми и экспериментах с животными при различных модификациях тестов с нагрузкой и возникали, даже если БЛН не была связана с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [8, 9]. Таким образом, было продемонстрировано, что БЛН является независимой определяющей насосной функцией сердца.

#### Оценка механической диссинхронии

Существует множество техник для измерения механической диссинхронии и выбора пациента, однако наибольшая доказательная база связана с эхокардиографией. Качественное эхокардиографическое исследование является одним из важных шагов для выбора больного с потенциально хорошим

клиническим ответом после имплантации. Точную диагностическую ценность этих параметров трудно оценить из-за того, что оценка большинства показателей проводилась ретроспективно или только в небольших исследованиях с отсутствием корреляции между различными методами, а результаты современных проспективных исследований еще недоступны [10]. Одним из наиболее изученных ультразвуковых показателей является показатель времени механической межжелудочковой задержки (IVMD), что основано на результатах исследования CARE-HF [11]. Однако имеющийся клинический опыт свидетельствует о том, что диагностическая ценность и применимость данного показателя может быть ограниченной. Перспективными методиками оценки диссинхронии можно считать тканевую доплерографию, векторный и торсионный анализ сокращения стенок ЛЖ.

Все описанные ниже показатели демонстрируют значительные изменения на протяжении ресинхронизации и могут использоваться для документации гемодинамических изменений и улучшения сократительной функции во время наблюдения. Ниже перечислены показатели диссинхронии, которые традиционно используются для выбора больного перед проведением СРТ.

Атриовентрикулярная диссинхрония проявляется прежде всего сокращением <40-45% от длительности сердечного цикла периода наполнения ЛЖ, что проявляется слиянием волн Е и А. Соответственно, цель СРТ – максимальное увеличение времени диастолического наполнения (более 50-60% от длительности сердечного цикла) без раннего закрытия створок митрального клапана и устранение диастолической митральной регургитации (рис. 1).

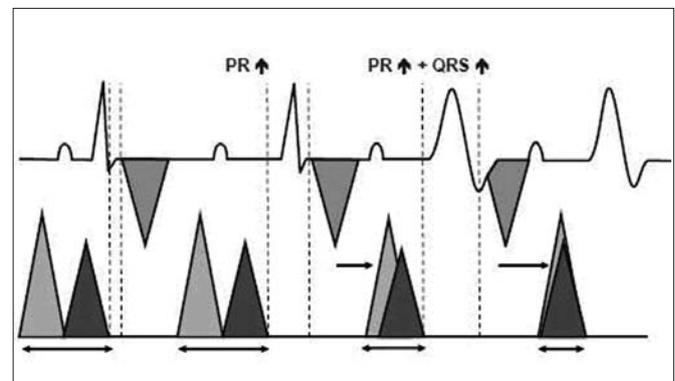


Рис. 1. Отрицательное воздействие удлинения интервала PR на длительность изгнания из аорты и наполнения ЛЖ. Еще большее ухудшение данных показателей наблюдается при присоединении дисфункции ЛЖ

При нормальной активации межжелудочковая перегородка активируется слева направо и время IVMD близко к нулю. Этот параметр является разницей между ЛЖ и ПЖ периодами предизгнания и измеряется с помощью стандартной импульсно волновой доплерографии как интервал между началом QRS и началом изгнания, измеренного на аорте и клапане легочной артерии (рис. 2). IVMD тесно коррелирует с длительностью QRS и обычно увеличен  $>40$  мс у больных с QRS  $>150$  мс. По данным, полученным в CARE-HF, IVMD 40-50 мс у больных с дилатированным желудочком, низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и широким QRS является дополнительным показанием к СРТ, однако меньший IVMD не исключает ответ на ресинхронизацию.

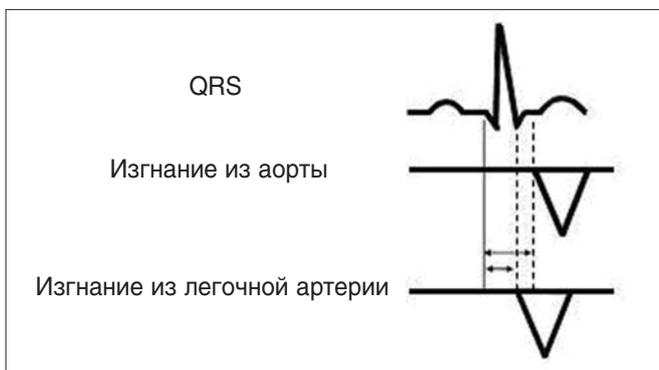


Рис. 2. Сравнение интервалов предизгнания из аорты и легочной артерии для измерения IVMD с помощью непрерывно волнового доплера

Оценка внутрижелудочковой диссинхронии, наверное, является наиболее важной по отношению к СРТ ЛЖ. Парастеральная позиция в М-режиме позволяет получить важную информацию касательно выраженности внутрижелудочковой диссинхронии.

Время задержки между перегородкой и задней стенкой ЛЖ (SPWMD) измеряется между первым максимальным внутренним систолическим движением перегородки и максимальным внутренним систолическим движением задней стенки (рис. 3). В небольшом пилотном и последующем исследовании длительность SPWMD  $>130$  мс прогнозировала обратное ремоделирование при СРТ со специфичностью 63% и положительной предсказательной ценностью 80% [12, 13]. При эффективном ответе на СРТ длительность SPWMD уменьшается  $<130$  мс и часто значение SPWMD становится близким к нулю.

При отсутствии качественного изображения парастеральной позиции можно использовать методику измерения асинхронии с помощью тканевого доплера в импульсном режиме. Наиболее простой является оценка разницы во времени от начала QRS до наивысшей точки систолической волны в фазу изгнания, измеренной на межжелудочковой перегородке и латеральном сегменте кольца митрального клапана. В двух небольших исследованиях разница  $\geq 60-65$  мс ассоциировалась с положительным ответом на СРТ с чувствительностью 80% и специфичностью около 90% [14, 15]. Показатели, традиционно используемые для оценки диссинхронии, перечислены в таблице 1.

Однако при выборе больного для проведения СРТ важными являются не только вышеперечисленные показатели, но и возможность позиционирования левожелудочкового электрода в необходимой вене. Доказательная база свидетельствует о том, что именно неадекватная позиция левожелудочкового электрода связана с отсутствием эффекта от СРТ. Успех ресинхронизации зависит от

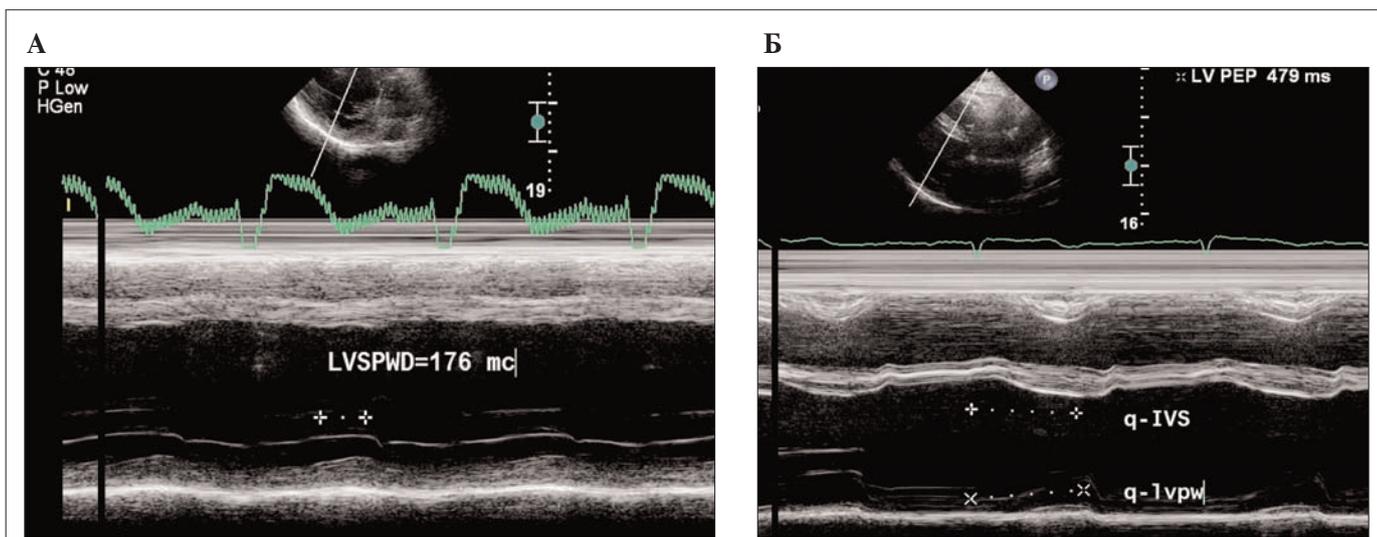


Рис. 3. Парастеральная позиция в М-режиме при БЛН  
 А – Наблюдается двухфазное движение перегородки с SPWMD=176 мс.  
 Б – Через 2 месяца от начала ресинхронизации SPWMD=35 мс.

**Таблица 1. Наиболее часто используемые традиционные показатели для оценки диссинхронии перед СРТ и при оценке ее эффективности**

Метод	Измерение	Цель	Комментарии
Парастернальная позиция в М-режиме	SPWMD >130 мс	Оценка внутрижелудочковой диссинхронии	Часто трудно измерить ограниченное количество проспективных исследований
Апикальная четырех- и двухкамерная позиция	Измерение фракции изгнания и объемов	Документирование наличия систолической СН и исходных объемов для повторных исследований	Не является маркером диссинхронии
Непрерывно волновой доплер на клапане аорты и легочной артерии	Разница интервала предизгнания ЛЖ/ПЖ >40-50 мс	Оценка межжелудочковой диссинхронии	Трудоемкая, зависит от постнагрузки
Импульсно волновой доплер на митральном клапане	Уменьшение времени диастолического наполнения <40-45% от сердечного цикла	Гемодинамическое воздействие диссинхронии на диастолу	Трудоемкое, косвенное измерение, зависит от частоты сердечных сокращений
Непрерывно волновой доплер митральной регургитации	Скорость нарастания давления в ЛЖ в начале систолы dp/dt	Неинвазивная оценка dp/dt	Склонность к недооценке, косвенное измерение

стимуляции из места, в котором происходит изменение последовательности активации, что выражается в улучшении сердечной функции. Такое улучшение систолической функции и механической ресинхронизации не требует электрической ресинхронизации [16] и объясняет недостоверную корреляцию между изменением длительности QRS и клиническим ответом на СРТ [17]. Однако даже мультицентровые исследования MIRACLE, VENTAK CHF/CONTAK CD показали, что в 23-33% случаев стимуляция ЛЖ идет из субоптимальной позиции [18]. Вполне возможно, что у некоторых из этих больных наблюдалось даже ухудшение самочувствия, особенно при исходной длительности QRS <150 мс [19]. Такие ограничения СРТ прежде всего связаны с анатомией системы большой вены сердца и коронарного синуса. Так, к сожалению, примерно у 50% больных имеется только одна вена, отводящая кровь от свободной боковой стенки ЛЖ [20]. Анатомически это латеральная маргинальная вена (в >75% случаев) и истинно задняя вена (примерно в 50% случаев) [21].

#### **Современные рекомендации по проведению сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с СН**

Современные рекомендации по СН и кардиостимуляции опубликованы в 2008 [22] и 2007 [23] годах соответственно. Учитывая полученные результаты недавних исследований, были изменены классы рекомендаций и уровни доказательности. Этим была продиктована необходимость обновления рекомендаций 2010 г. об использовании имплантируемых устройств при СН.

Ведение больных с СН приводит к значительным затратам, >50% от которых приходятся на госпитализацию [24]. Затраты на имплантацию устройства

необходимо сравнить с затратами, связанными с краткосрочной и долговременной эффективностью в виде выживаемости, заболеваемости и качества жизни [25]. Эффективное использование ограниченных средств системы здравоохранения особенно применимо к условиям в Украине и диктует необходимость идентификации таких характеристик больных, которые бы имели наилучшую эффективность при применении СРТ. Таким образом, стратегия терапии должна быть направлена на имплантацию устройств у этих больных.

#### **Сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией кардиостимулятора/дефибриллятора у больных с СН при III/IV ФК по NYHA**

Долговременный клинический эффект СРТ был оценен в большом количестве рандомизированных мультицентровых исследований с одновременным сравнением использования СРТ-кардиостимуляторов (СРТ-К) или СРТ-имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (СРТ-Д) [26-32]. Практика выбора СРТ-устройства отличается в разных странах [25]. Также были опубликованы метаанализы [33-36], указывающие на то, что у больных с СН и низкой ФВЛЖ системы СРТ-Д наиболее эффективны.

При использовании всех видов СРТ подтверждается достоверное уменьшение симптомов и увеличение переносимости физической нагрузки. В среднем ФК по NYHA уменьшался на 0,5-0,8 пункта, дистанция с тестом с шестиминутной ходьбой увеличивалась на 20%, а пиковое потребление кислорода – на 10-15%. У больных с СРТ улучшение качества жизни и функциональных показателей было устойчивым [32, 37, 38].

Исследование COMPANION включало 217 больных с IV ФК по NYHA [40]. Ожидаемая продолжительность жизни составляла >6 месяцев. Требовалось, чтобы больные не имели госпитализаций, связанных с СН, на протяжении последнего месяца. Согласно результатам исследования COMPANION CRT с или без функции дефибриллятора уменьшала комбинированные конечные точки общей смертности и повторной госпитализации по поводу СН на 35-40%, что в основном было обусловлено более низкой на 76% частотой госпитализаций [31]. Также наблюдалось достоверное улучшение функциональных характеристик больных. Ограничением COMPANION было отсутствие преспецифированного анализа для сравнения и дальнейшей демонстрации преимуществ CRT-K и CRT-D. В исследовании CARE-HF исходная БЛН ассоциировалась с благоприятным прогнозом. С помощью мультивариантного анализа было показано, что удлинённый интервал PR и БЛН были основными предикторами неблагоприятного исхода. 5% больных с БЛН имели особенно высокую частоту сердечно-сосудистых событий [39]. В исследованиях CARE-HF, CRT-P наблюдалось снижение внеплановых госпитализаций, связанных с ухудшением СН на 52%, и уменьшение количества внеплановых госпитализаций из-за сердечно-сосудистых событий на 39% [32], а также снижение относительного риска смерти на 36% ( $p < 0,002$ ) после среднего периода наблюдения 29 месяцев. При продолжении CARE-HF наблюдалось снижение относительного риска на 40% ( $p < 0,0001$ ) в основном в связи с достоверно значимым снижением количества смертей, связанных с СН [38]. Однако у больных с IV ФК по NYHA не наблюдалось достоверного влияния CRT на общую смертность.

Исходя из результатов рандомизированных исследований, при наблюдении в течение 6 месяцев положительные данные по снижению конечных точек связаны с абсолютным уменьшением на фоне CRT конечно-диастолического размера ЛЖ на 15% и с увеличением ФВЛЖ на 6% [37, 39]. В исследовании CARE-HF после проведения CRT в течение 3 и 18 месяцев наблюдалось среднее уменьшение конечно-систолического объема ЛЖ на 18 и 26% соответственно. Одновременно среднее увеличение ФВЛЖ равнялось 3,7% после 3 месяцев и 6,9% после 18 месяцев наблюдения [32]. Эффект был более выраженным у больных с неишемической кардиомиопатией в сравнении с пациентами с ишемической болезнью сердца. Данные исследования доказывают значительный, прогрессивный и устойчивый эффект CRT на обратное ремоделирование миокарда.

Таким образом, можно считать доказанной необходимостью CRT для уменьшения симптоматики у больных с III/IV ФК по NYHA.

Что касается традиционных показаний к имплантации кардиовертера дефибриллятора (ИКД) у больных с СН, то одно крупное исследование MIRACLE ИКД [30] и один большой метаанализ [36] свидетельствуют в пользу выбора CRT-D у больных с III/IV ФК по NYHA, с ФВЛЖ  $\leq 35\%$ , длительностью QRS  $\geq 120$  мс.

Современные подходы по CRT у больных с СН и III/IV ФК по NYHA обобщены в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации для больных с СН и III/IV ФК по NYHA				
Рекомендация	Популяция больных	Класс <sup>1</sup>	Уровень <sup>2</sup>	Ссылки
Имплантация CRT-K/CRT-D рекомендуется для улучшения клинического состояния и снижения смертности <sup>3</sup>	III/IV ФК по NYHA			
	ФВЛЖ $\leq 35\%$ , QRS $\geq 120$ мс, синусовый ритм			
	больные с IV ФК по NYHA должны быть амбулаторными <sup>4</sup>	I	A	26-40

<sup>1</sup>Класс рекомендаций.  
<sup>2</sup>Уровень доказательности.  
<sup>3</sup>Приемлемая ожидаемая выживаемость при хорошем функциональном статусе >1 года для CRT-D. Больным с показаниями ИКД для вторичной профилактики должны имплантироваться CRT-D.  
<sup>4</sup>На протяжении последнего месяца госпитализации, связанные с нарастанием СН, отсутствовали, и ожидаемая выживаемость >6 мес.

### CRT с функцией дефибриллятора у больных с СН I/II ФК по NYHA

Исследованию роли CRT у бессимптомных больных или с незначительными симптомами СН, сниженной ФВЛЖ и широкими комплексами QRS было посвящено три исследования. В исследовании MIRACLE ICD II [30] участвовало 186 кандидатов на имплантацию ИКД, с II ФК по NYHA, синусовым ритмом, ФВЛЖ  $\leq 35\%$ , длительностью QRS  $\geq 130$  мс и конечно-диастолическим диаметром ЛЖ  $\geq 55$  мм. Всем больным был установлен CRT-D и выборочно активирована функция CRT у 85 больных. Несмотря на развитие значительного ремоделирования ЛЖ, их переносимость физической нагрузки не увеличилась. Крупные рандомизированные исследования MADIT-CRT [41] и REVERSE [42] оценивали дополнительные преимущества, связанные с CRT, у больных с оптимально подобранной терапией. MADIT-CRT включало 1820 больных с I ФК по NYHA (15%) ишемической этиологии и II (84%) любой другой этиологии с синусовым ритмом, ФВЛЖ  $< 30\%$  и длительностью QRS  $\geq 130$  мс [20].

Используя схему рандомизации 2:3, 731 больному имплантировали ИКД, а 1089 больным – СРТ-Д. Первичной точкой была смерть от любой причины и нефатальное событие, связанное с нарастанием СН. На протяжении среднего периода наблюдения 2,4 года относительный риск достижения первичной конечной точки уменьшился на 34% в группе СРТ-Д, что прежде всего связано с уменьшением на 41% событий, опосредованных нарастанием СН. Примерно 3% ежегодная смертность была одинаковой в обеих группах. Исследование MADIT-CRT было остановлено досрочно, так как были получены данные с уровнем доказательности  $p < 0,001$ .

В исследовании REVERSE включили 610 больных с оптимально подобранной терапией и I или II ФК по NYHA, синусовым ритмом, ФВЛЖ  $\leq 40\%$  и конечно-диастолическим размером ЛЖ  $\geq 55$  мм [42]. Симптомы СН в анамнезе наблюдались у всех больных. Согласно рекомендациям исследователя им имплантировались СРТ-К или СРТ-Д, хотя в конечном счете СРТ-К были установлены только у 15% больных. Также больных выборочно разделили на группы с активацией или без активации СРТ. Процент больных с клиническим ухудшением был первичной конечной точкой, а вторичной конечной точкой было эхокардиографическое изменение конечно-систолического объема ЛЖ. В результате через 12 месяцев не зарегистрировано изменений в первичной точке, однако значительное обратное ремоделирование наблюдалось среди больных с СРТ, что проявлялось в уменьшении конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ и увеличении ФВЛЖ. В европейскую часть данного исследования включили 262 больных. Период наблюдения продлили до 24 месяцев [43]. Лишь у немногих больных с СРТ регистрировались признаки клинического ухудшения. Аналогично время до первой госпитализации, связанной с СН, и/или смерти от любой причины было достоверно отсрочено, а средний конечно-систолический объем ЛЖ в этой группе был достоверно меньшим.

Результаты исследования MADIT-CRT продемонстрировали значительное различие в результатах лечения в зависимости от наличия или отсутствия БЛН. Следует отметить, что при анализе подгрупп MADIT-CRT [41] и REVERSE [44] больные с широкими QRS  $\geq 150$  мс имели больший эффект от СРТ. В MADIT-CRT женщины с БЛН продемонстрировали особенно хороший ответ. Принимая во внимание ограничение ресурсов, разумно использовать данную методику у больных, где ожидается наиболее выраженный эффект. У больных с незначительными симптомами СН и длительностью QRS

120–150 мс клиницисту желательнее оценить и другие критерии, связанные с положительным эффектом, а именно: диссинхрония по данным эхокардиографии, дилатация ЛЖ, БЛН, неишемическая кардиомиопатия, III ФК по NYHA в недавнем анамнезе. Так, в ходе MADIT-CRT, в котором участвовали 3629 больных, парные эхокардиографические исследования выполнялись практически всем больным. При этом 84% больных были с II ФК по NYHA [45]. Все больные находились на оптимально подобранной терапии. Так же, как и в исследованиях CARE-HF и REVERSE, у больных с СРТ по сравнению с ИКД было продемонстрировано значительное увеличение ФВЛЖ, уменьшение его размеров, размера левого предсердия и выраженности митральной регургитации, а также улучшение функции ПЖ. Хотя эти находки выявлялись во всех подгруппах, уменьшение объемов ЛЖ было наиболее выраженным у больных с QRS  $\geq 150$  мс, БЛН, неишемической кардиомиопатией и у женщин. Эти данные четко согласуются с прогнозированием первичных конечных точек: смерти и событий, связанных с нарастанием СН. Таким образом, положительное влияние СРТ на улучшение клинического состояния связано с улучшением структурных и функциональных показателей миокарда.

Важно отметить, что в исследованиях MADIT-CRT [41] и REVERSE [42, 43] входила небольшая группа бессимптомных больных (15 и 18% соответственно). При этом точно неизвестно, у скольких больных в анамнезе были госпитализации, связанные с нарастанием СН. У больных с I ФК по NYHA MADIT-CRT не показал достоверной разницы в снижении общей смертности или в уменьшении числа событий, связанных с СН, между группами СРТ и ИКД. В исследовании REVERSE прослеживалась тенденция меньшей клинической эффективности СРТ у больных с I по сравнению со II ФК по NYHA. Таким образом, нет убедительных доказательств того, что СРТ показана больным без или с незначительными симптомами и рекомендации ограничиваются больными II ФК по NYHA. Современные рекомендации по проведению СРТ у больных с СН и II ФК по NYHA представлены в таблице 3.

#### **Подходы к выбору устройства для лечения СН у больных с II ФК по NYHA**

Существуют следующие аргументы предпочтительной имплантации СРТ-Д у популяции менее тяжелобольных. Во-первых, в рандомизированных исследованиях имплантировали в основном или исключительно СРТ-Д вместо СРТ-К [46]. Таким

**Таблица 3. Рекомендации по проведению СРТ для больных с СН и II ФК по NYHA<sup>1</sup>**

Рекомендация	Популяция больных	Класс <sup>2</sup>	Уровень <sup>3</sup>	Ссылки
Для СРТ предпочтительно и рекомендуется имплантировать СРТ-Д для улучшения клинического состояния и предотвращения прогрессирования заболевания <sup>4</sup>	II ФК по NYHA ФВЛЖ ≤35%, QRS ≥120 мс, синусовый ритм  Оптимально подобранная медикаментозная терапия	I	A	30, 42, 43

<sup>1</sup>Показания в рекомендациях ограничены больными с II ФК по NYHA и длительностью QRS ≥150 мс, поскольку это больные с наиболее вероятным развитием положительного эффекта.

<sup>2</sup>Класс рекомендаций.

<sup>3</sup>Уровень доказательности.

<sup>4</sup>Приемлемая ожидаемая выживаемость при хорошем функциональном статусе >1 года для СРТ-Д.

образом, не существует достаточной доказательной базы для имплантации СРТ-К в данной популяции. Во-вторых, наличие более молодого возраста, меньшего количества сопутствующих заболеваний, большей ожидаемой продолжительности жизни у больных с I или II ФК по NYHA по сравнению с III или IV подтверждает точку зрения о предпочтительном использовании СРТ-Д, но другие аргументы не исключают использования СРТ-К. Вместе с тем не продемонстрировано улучшение выживаемости [40, 41], и клиническая эффективность у больных с I/II ФК по NYHA скорее всего связана с обратным ремоделированием при ресинхронизации. Эффективность была равной в группах с СРТ-К и СРТ-Д [31, 32] у больных с III/IV ФК по NYHA. При том через 6-12 месяцев применения СРТ в результате ремоделирования ФВЛЖ вырастает до более 35% (пороговое значение для имплантации ИКД) у многих больных с I/II ФК по NYHA. В то же время СРТ-Д ассоциировано с осложнениями, связанными в большей степени с самим устройством, чем с СРТ-К [47]. Таким образом, относительный риск-польза между СРТ-Д и СРТ-К остается не ясным, особенно среди больных с более легкими симптомами.

#### **Сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией кардиостимулятора/дефибриллятора у больных с СН и постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП)**

Данные рандомизированных исследований ресинхронизирующей терапии касаются исключительно больных с синусовым ритмом. Однако примерно пятая часть больных с СРТ в мире имеет постоянную форму ФП. Распространенность ФП у больных с СН связана с тяжестью заболевания: у 5% I ФК по NYHA в сравнении с 25-50% при III/IV

ФК по NYHA [49, 50]. Больные с ФП и диссинхронией желудочков обычно старше, часто имеют сопутствующие заболевания и худший прогноз в сравнении с больными с синусовым ритмом [48, 51-55]. Следует отметить, что больным с симптомной СН, ФП и ФВЛЖ ≤35% может быть показана имплантация ИКД. Наличие широкого QRS у таких больных является показанием для имплантации СРТ-Д. Принимая во внимание недостаточное количество данных у больных с ФП, а также то, что большинство больных, включенных в исследования, имели очень широкий комплекс QRS, в современных рекомендациях ширина QRS была ограничена ≥130 мс.

На данный момент не существует данных по сравнению эффективности контроля ритма или частоты сердечных сокращений у больных с пароксизмальной/персистирующей и постоянной формами ФП, с СН и QRS ≥120 мс [54-55].

Со времени предыдущей версии руководства по СРТ были опубликованы данные метаанализа [61] о смертности по результатам крупного проспективного регистра и нескольких небольших исследований [59, 60], которые включали и больных с ФП [51]. Большинству больных в этом метаанализе была проведена абляция АВ-узла. Крупный проспективный регистр [54] показал, что при долговременном наблюдении терапия, сочетающая СРТ с абляцией АВ-узла (100% эффективной двухкамерной стимуляции), привела к улучшению функции ЛЖ и переносимости физической нагрузки. Имеются доказательства того, что больные с СН и ФП, леченные с помощью СРТ, имели преимущества выживаемости только в том случае, когда абляция АВ-узла была проведена в короткий срок после имплантации СРТ. Однако данные этих наблюдений нуждаются в подтверждении в рандомизированных контролируемых исследованиях.

В таблице 4 приведены подходы к использованию СРТ у больных с ФП.

#### **Сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией кардиостимулятора/дефибриллятора у больных с СН и показаниями к кардиостимуляции**

На данный момент недостаточно проспективных рандомизированных исследований, посвященных теме СРТ у больных с узкими комплексами QRS. Однако существует несколько ретроспективных наблюдений или небольших проспективных исследований, демонстрирующих клинические преимущества бивентрикулярной стимуляции по сравнению со стимуляцией из ПЖ у больных с III ФК по NYHA и выраженной систолической дисфункцией независимо от продолжительности QRS [62-67].

**Таблица 4. Рекомендации для больных с СН и постоянной формой ФП**

Рекомендация	Популяция больных	Класс <sup>1</sup>	Уровень <sup>2</sup>	Ссылки
Имплантация СРТ-К/СРТ-Д <sup>3</sup> должна быть рассмотрена для улучшения клинического состояния	III/IV ФК по NYHA ФВЛЖ ≤35%, QRS ≥130 мс Зависимость от кардиостимулятора, вызванная абляцией АВ-узла	IIa	B	48-61
Имплантация СРТ-К/СРТ-Д <sup>3</sup> должна быть рассмотрена для улучшения клинического состояния	III/IV ФК по NYHA ФВЛЖ ≤35%, QRS ≥130 мс Брадисистолия и частая стимуляция <sup>4</sup>	IIa	C	48-61

<sup>1</sup>Класс рекомендаций.  
<sup>2</sup>Уровень доказательности.  
<sup>3</sup>Приемлемая ожидаемая выживаемость при хорошем функциональном статусе >1 года для СРТ-Д. Больным с показаниями к ИКД для вторичной профилактики должны имплантироваться СРТ-Д.  
<sup>4</sup>≥95% зависимость от кардиостимулятора определяется как частая стимуляция.

Это косвенно может указывать на то, что бивентрикулярная стимуляция приводит к сохранению и/или восстановлению внутренней почти нормальной последовательности активации миокарда независимо от ритма. При этом в рекомендациях подчеркивается, что важно различать, какая часть клинической картины связана с брадиаритмией, а какая с систолической дисфункцией ЛЖ.

В таблице 5 представлены согласованные рекомендации по использованию СРТ у больных с СН и показаниями к кардиостимуляции.

#### Устройства помощи ЛЖ (УПЛЖ) для больных с тяжелой СН, которые не подходят для трансплантации сердца

В современных рекомендациях рассматривается возможность имплантации УПЛЖ больным с тяжелой СН, которые по различным причинам не подходят или они ожидают трансплантации сердца. Однако исследования [71-74] были небольшими, неконтролируемыми и имплантация этих устройств рекомендована (класс IIb, уровень доказательности В) ограниченной группе больных: IIIБ/IV ФК по NYHA, ФВЛЖ ≤25%, пиковый VO<sub>2</sub> ≤14 мл/кг/мин.

В связи с этим необходимо отметить препятствия, на данный момент ограничивающие применение УПЛЖ в нашей стране. Во-первых, данные устройства являются дорогими, не зарегистрированными в нашей стране и потому малодоступны. Во-вторых, класс рекомендаций по их использованию

**Таблица 5. Рекомендации для больных с СН в сочетании с I классом брадикардий для имплантации электрокардиостимулятора**

Рекомендация	Популяция больных	Класс <sup>1</sup>	Уровень <sup>2</sup>	Ссылки
Имплантация СРТ-К/СРТ-Д <sup>3</sup> рекомендуется для улучшения клинического состояния	III/IV ФК по NYHA ФВЛЖ ≤35%, QRS ≥120 мс Зависимость от кардиостимулятора, вызванная абляцией АВ-узла	I	B	62-69
Имплантация СРТ-К/СРТ-Д <sup>3</sup> должна быть рассмотрена для улучшения клинического состояния	III/IV ФК по NYHA ФВЛЖ ≤35%, QRS <120 мс	IIa	C	62-69
Имплантация СРТ-К/СРТ-Д <sup>3</sup> может быть рассмотрена для улучшения клинического состояния	II ФК по NYHA ФВЛЖ ≤35%, QRS <120 мс	IIb	C	62-69

<sup>1</sup>Класс рекомендаций.  
<sup>2</sup>Уровень доказательности.  
<sup>3</sup>Приемлемая ожидаемая выживаемость при хорошем функциональном статусе >1 года для СРТ-Д. Больным с показаниями к ИКД для вторичной профилактики должны имплантироваться СРТ-Д.

лишь IIb, то есть их эффективность, к сожалению, не велика. Однако необходимость исследований в этом направлении очевидна.

#### Заключение

Из вышеизложенного следует, что СРТ, несомненно, является одним из передовых методов лечения тяжелой СН, что позволяет значительно снизить смертность у тяжелобольных с данной патологией. Эффективность СРТ при СН патогенетически обусловлена, поскольку восстановление приближенной к физиологической последовательности активации ведет к обратному ремоделированию миокарда, что проявляется улучшением сократимости, уменьшением парадоксального движения межжелудочковой перегородки, уменьшением объемов сердца, увеличением сердечного выброса и улучшением клинического состояния больного с СН. Современные международные рекомендации по СРТ у больных с СН 2010 года являются документом с четкой клинической направленностью. В рекомендациях аргументированы современные подходы к применению СРТ в зависимости от ФК

СН по НУНА, наличия ФП, преимущества в имплантации устройства с дополнительной функцией дефибриллятора в ряде клинических ситуаций. Данные рекомендации необходимо адаптировать для Украины. В настоящий момент проводится предварительная работа Ассоциации аритмологов Украины и Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности, которые входят в состав Ассоциации кардиологов Украины (АКУ). Эту работу координируют рабочие группы АКУ по данным направлениям. Поэтому представляется целесообразным обсудить проект отечественных рекомендаций по СРТ при СН на конференции «Интервенционные и медикаментозные подходы к лечению нарушений ритма сердца» 26-27 мая 2011 года в ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (Киев) и утвердить его на XII Национальном конгрессе кардиологов Украины в сентябре 2011 года.

Принятие данного документа, легитимного в Украине, необходимо, так как сегодня СРТ, несмотря на дороговизну пока недостаточно, но все же используется с каждым годом все шире. Так, в 2010 году в семи центрах нашей страны имплантировали 45 СРТ-устройств и только одно СРТ-Д. Это немного для страны с населением более 46 млн, однако активизация работы по более широкому использованию СРТ необходима, поскольку она будет способствовать снижению частоты госпитализаций и смертей больных с СН в целом, а главное, даст возможность помочь конкретному пациенту — уменьшить симптомы болезни и продлить его жизнь.

### Литература

1. Ono S., Nohara R., Kambara H. et al. Regional myocardial perfusion and glucose metabolism in experimental left bundle branch block. *Circulation* 1992; 85: 1125-1131.
2. Lopez J.A. How to Identify Responders and Non-Responders. *Tex Heart Inst J* 2005; 32(2): 207-208.
3. Cheuk-Man Yu, David L. Hayes, Angelo Auricchio Cardiac Resynchronization Therapy. Blackwell Publishing 2008. 456 pages.
4. Little W.C., Reeves R.C., Arciniegas J., Katholi R.E., Rogers E.W. Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation. *Circ Res* 1982; 65: 1486-1490.
5. Zhou Q., Henein M., Coats A., Gibson D. Different effects of abnormal activation and myocardial disease on left ventricular ejection and filling times. *Heart* 2000; 84: 272-276.
6. Grines C.L., Bashore T.M., Boudoulas H., Olson S., Shafer P., Wooley C.F. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. *Circulation* 1989; 79: 845-853.
7. Leclercq C., Gras D., Le Helloc A. et al. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995; 129: 1133-1141.
8. Vernoooy K., Verbeek XAAM, Peschar M. et al. Left bundle branch block induces ventricular remodeling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J* 2005; 26: 91-98.
9. Grines C.L., Bashore T.M., Boudoulas H., Olson S., Shafer P., Wooley C.F. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. *Circulation* 1989; 79: 845-853.
10. Yu C.M., Abraham W.T., Bax J. et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT) — study design. *Am Heart J* 2005; 149: 600-605.

11. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-1549.
12. 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: 1615-1622.
13. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Romito R. et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 65-69.
14. Bax J.J., Marwick T.H., Molhoek S.G. et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1238-1240.
15. Bax J.J., Bleeker G.B., Marwick T.H. et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1834-1840.
16. Leclercq C., Faris O., Runin R. et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation* 2002; 106: 1760-1763.
17. Kass D.A. Predicting cardiac resynchronization response by QRS duration: the long and short of it. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 2125-2127.
18. Higgins S.L., Hummel J.D., Niazi I.K. et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure and intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1454-1459.
19. Burtner C., Auricchio A., Stellbrink C. et al., for the Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104: 3026-3029.
20. Gerber T.C., Sheedy P.F., Bell M.R. et al. Evaluation of the coronary venous system using electron beam computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001; 17: 65-75.
21. Meisel E., Pfeiffer D., Engelmann L. et al. Investigation of coronary venous anatomy by retrograde venography in patients with malignant ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 104: 442-447.
22. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray J.J., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
23. Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.J. et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256-2295.
24. Stewart S., Jenkins A., Buchan S., McGuire A., Capewell S., McMurray J.J. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 361-371.
25. van Veldhuisen D.J., Maass A.H., Priori S.G., Stolt P., van Gelder I.C., Dickstein K., Swedberg K. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1143-1151.
26. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853.
27. Auricchio A., Stellbrink C., Sack S. et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026-2033.
28. Higgins S.L., Hummel J.D., Niazi I.K. et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1454-1459.
29. Young J.B., Abraham W.T., Smith A.L. et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694.
30. Abraham W.T., Young J.B., Leon A.R. et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864-2868.
31. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J., Krueger S. et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-2150.
32. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-1549.
33. Rivero-Ayerza M., Theuns D.A., 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.

34. Bradley D.J., Bradley E.A., Baughman K.L., Berger R.D. et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730-740.
35. McAlister F.A., Ezekowitz J.A., Wiebe N. et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004; 141: 381-390.
36. Lam S.K., Owen A. Combined resynchronization and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2007; 335: 925.
37. Linde C., Leclercq C., Rex S., Garrigue S. et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111-118.
38. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARE-HF atrial extension phase]. *Eur Heart J* 2006; 27: 1928-1932.
39. Gervais R., Leclercq C., Shankar A. et al. Surface electrocardiogram topredict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a subanalysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 699-705.
40. Lindenfeld J., Feldman A.M., Saxon L. et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007; 115: 204-212.
41. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Klein H. et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361:1329-1338.
42. Linde C., Abraham W.T., Gold M.R., St. John Sutton M., Ghio S., Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1834-1843.
43. Daubert J.C., Gold M.R., Abraham W.T., Ghio S., Hassager C., Goode G., Szili-Torok T., Linde C. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1837-1846.
44. Linde C., Gold M., Abraham W.T., Daubert J.C. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure-the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J* 2006; 151: 288-294.
45. Solomon S.D.F., Bourgon E., Shah M., Brown M. et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Reverse Remodeling and Relation to Outcome: MADIT-CRT. *Circulation* 2010 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955039.
46. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E. et al. Amiodarone or anti-implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237.
47. Romeyer-Bouchard C., Da Costa A., Dauphinot V. et al. Prevalence and risk factors related to infections of cardiac resynchronization therapy devices. *Eur Heart J* 2010; 31: 203-210.
48. Dickstein K., Bogale N., Priori S., Auricchio A. et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J* 2009; 30: 2450-2460.
49. Gasparini M., Auricchio A., Metra M., Regoli F. et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29: 1644-1652.
50. Neuberger H.R., Mewis C., van Veldhuisen D.J., Schotten U. et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28: 2568-2577.
51. Daubert J.C. Introduction to atrial fibrillation and heart failure: a mutually noxious association. *Europace* 2004; 5 Suppl 1: S1-S4.
52. Baldasseroni S., De Biase L., Fresco C., Marchionni N., Marini M., Masotti G. et al. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure. A report from the Italian network on congestive heart failure (in-CHF database). *Eur Heart J* 2002; 23: 1692-1698.
53. Baldasseroni S., Opasich C., Gorini M., Lucci D. et al. Left bundlebranch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398-405.
54. Gasparini M., Auricchio A., Regoli F., Fantoni C. et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 734-743.
55. Gasparini M., Steinberg J.S., Arshad A., Regoli F. et al. Resumption of sinus rhythm in patients with heart failure and permanent atrial fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy: a longitudinal observational study. *Eur Heart J* 2010; 31: 976-983.
56. Leclercq C., Walker S., Linde C., Clementy J. et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1780-1787.
57. Ferreira A.M., Adragao P., Cavaco D.M. et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace* 2008; 10: 809-815.
58. Koplan B.A., Kaplan A.J., Weiner S., Jones P.W., Seth M., Christman S.A. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 355-360.
59. Khadjooi K., Foley P.W., Chalil S. et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2008; 94: 879-883.
60. Delnoy P.P., Ottervanger J.P., Luttikhuis H.O. et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1252-1257.
61. Upadhyay G.A., Choudhry N.K., Auricchio A., Ruskin J., Singh J.P. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1239-1246.
62. Bleeker G.B., Holman E.R., Steendijk P., Boersma E. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2243-2250.
63. Vatankulu M.A., Goktekin O., Kaya M.G., Ayhan S., Kucukdurmaz Z., Sutton R., Henein M. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1280-1284.
64. Paparella G., Sciarra L., Capulzini L., Francesconi A., De Asmundis C., Sarkozy A., Cazzin R., Brugada P. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 841-849.
65. van Geldorp I.E., Vernooy K., Delhaas T. et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace* 2010; 12: 223-229.
66. van Bommel R.J., Gorcsan J. 3rd, Chung E.S. et al. Effects of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure having a narrow QRS complex enrolled in PROSPECT. *Heart* 2010; 96: 1107-1113.
67. Wein S., Voskoboinik A., Wein L., Billah B., Krum H. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York Heart Association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail* 2010; 16: 432-438.
68. Yu C.M., Chan J.Y., Zhang Q., Omar R., et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009; 361: 2123-2134.
69. Kindermann M., Hennen B., Jung J. et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1927-1937.
70. Lund L.H., Matthews J., Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 434-443.
71. Slaughter M.S., Rogers J.G., Milano C.A. et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009; 361: 2241-2251.
72. Pagani F.D., Miller L.W., Russell S.D. et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 312-321.
73. Drews T., Stepanenko A., Dandel M., Buz S. et al. Mechanical circulatory support in patients of advanced age. *Eur J Heart Fail* 2010; May 22 [epub ahead of print] doi: 10.1093/eurjhf/hfq076.
74. Kirklin J.K., Naftel D.C., Kormos R.L., Stevenson L.W. et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1-10. ■