

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Новосибирский научно-исследовательский институт патологии
кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Стенин Илья Геннадьевич

Ресинхронизирующая терапия у пациентов с хронической сердечной
недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий

14.01.26. – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., проф. Е.А. Покушалов

Новосибирск - 2015

Оглавление

Введение.....	6
Глава 1. Диагностика и лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	14
1.1.Роль хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий в структуре смертности у пациентов с диссинхронией миокарда.....	14
1.2.Влияние ресинхронизирующей терапии в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий и диссинхронией миокарда	21
Глава 2. Материал и методы.....	31
2.1.Клиническая характеристика пациентов.....	31
2.2.Дизайн исследования.....	34
2.3.Методы имплантации ресинхронизирующих устройств и аблации АВ-соединения.....	39
2.4.Методы статистической обработки материала.....	48
Глава 3. Оценка эффективности ресинхронизирующей терапии у пациентов с ХСН и сопутствующей ФП при создании АВ – блокады в сравнении с медикаментозной терапией ФП.....	50
3.1. Интраоперационные данные.....	50
3.2. Динамика показателей через 6, 12 месяцев	57
3.3. Динамика показателей через 24, 36 месяцев.....	64

Глава 4. Предикторы неэффективности оперативного вмешательства и оптимизация параметров ресинхронизирующих устройств.....	79
4.1 Предикторы неэффективности ресинхронизирующей терапии.....	79
4.2. Оптимизация параметров ресинхронизирующих устройств.....	81
Обсуждение результатов исследования.....	93
Выводы.....	109
Практические рекомендации.....	110
Список литературы.....	112

Список сокращений:

АА – антиаритмическая терапия

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АВ – соединение – атриовентрикулярный узел

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ЗВА – задержка выброса в аорту

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический диаметр

КСО – конечно-систолический объем

КСР – конечно-систолический диаметр

КРТ – кардиоресинхронизирующая терапия

ЛЖ – левый желудочек

МЖЗ – межжелудочковая задержка

МЖП – межжелудочковая перегородка

МК – митральный клапан

МН – митральная недостаточность

МНО – международное нормализованное отношение

НК – недостаточность кровообращения

ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса

ПЖ – правый желудочек

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

СД – Сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность

СРТ – Сердечная ресинхронизирующая терапия

ТД – тканевая доплерография

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

AV – атриовентрикулярная задержка

NYHA – нью-йоркская классификация функционального класса ХСН

PW-TDI – импульсно-волновая тканевая доплерография

TT – Tissue tracking (метод тканевой доплерографии)

TSI –Tissue synchronization imaging (метод тканевой доплерографии)

TVI – Tissue velocity imaging (метод тканевой доплерографии)

VV – межжелудочковая задержка

Введение

Актуальность проблемы

Данные статистики показывают, что фибрилляцией предсердий (ФП) страдают около 2,3 миллиона человек в Северной Америке и 4,5 млн. человек в Европейском Союзе [21]. ФП является основной причиной инсульта, что приводит к снижению качества пациентов жизни (КЖ) и связано с повышением уровня смертности. Несмотря на успехи в антиаритмической (АА) терапии, ФП продолжает быть связана с высокой заболеваемостью. Хотя АА терапия в настоящее время считается выбором первой линии, последние данные показывают, что до 50% пациентов имеют рецидив пароксизмов ФП несмотря на современную АА терапию [146]. В свою очередь, более 30% пациентов прекращают принятие антиаритмических препаратов из-за побочных эффектов [24].

Ранее проведенные исследования показали эквивалентность стратегии контроля ритма и стратегии контроля частоты желудочковых сокращений. Тем не менее, 25-35% пациентов с ФП с контролем частоты желудочковых сокращений по-прежнему имеют симптомы СН, ограничивающие активную деятельность [54, 100, 162, 176, 187].

Сердечная недостаточность (СН) выявляется почти у 5 миллионов пациентов в США, вызывает значительный уровень заболеваемости и смертности и является причиной 2000000 госпитализаций в год.

Ряд крупных многоцентровых исследований по сердечной недостаточности продемонстрировал, что распространенность ФП возрастает со степенью СН [121], и составляет от 5% пациентов с ФП в функциональном классе I по NYHA до 50% в IV классе по NYHA.

СН остается мощным предиктором развития ФП. По данным из 38-летнего периода наблюдения исследования Framingham СН была связана с увеличением риска развития ФП в пять раз [179].

В свою очередь, ФП является маркером повышенной смертности у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца. Большинство данных свидетельствуют о том, что пациенты с СН и ФП имеют худший прогноз, чем пациенты с СН, но без ФП [179]. По данным Zareba и соавторов 2-летняя смертность у пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и ФП составляла 39% [193].

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является эффективным методом лечения пациентов с ХСН, дисфункцией ЛЖ и электромеханической диссинхронией. Крупные рандомизированные исследования продемонстрировали, что СРТ улучшает функцию левого желудочка (ЛЖ) и снижает уровень заболеваемости и смертности [19, 29, 50, 55, 60, 152, 153]. Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов [177] пациентам с ХСН и сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП) могут быть имплантированы ресинхронизирующие устройства для контроля частоты желудочковых сокращений (Auricchio A, Metra M).

Контроль частоты желудочковых сокращений у пациентов с ХСН и постоянной ФП может быть осуществлен медикаментозно или путем аблации АВ-соединения [146].

Абляция АВ-соединения, путем замедления и упорядочения ЧСС, может улучшить симптомы, качество жизни и функциональный статус пациентов [107].

В то же время было показано, что при аблации АВ-соединения и правожелудочковой стимуляции возникает десинхронизация сокращения желудочков, что негативно влияет на работу сердца и препятствует адекватному контролю частоты сердечных сокращений. В свою очередь, бивентрикулярная стимуляция может противодействовать негативным последствиям нефизиологической правожелудочковой стимуляции [47, 74].

В частности, в исследовании ARAF ресинхронизирующая терапия оказалась лучше правожелудочковой стимуляции в отношении снижения

клинических проявлений сердечной недостаточности (госпитализация и ухудшение сердечной недостаточности) «в аспекте» контроля частоты, достигнутого с помощью абляции АВ-соединения [47,48].

Тем не менее, на основе современных знаний абляция АВ-соединения не может быть рекомендована в качестве первой линии терапии для всех пациентов с постоянной ФП и рефрактерной сердечной недостаточностью наряду с альтернативным методом в виде медикаментозного контроля ЧСС.

Таким образом, существует недостаточно данных относительно медикаментозного контроля частоты сердечных сокращений и выполнения абляции АВ-соединения у пациентов с ХСН и сопутствующей постоянной ФП в отношении смертности и прогрессирования СН.

Решение перечисленных вопросов определяет актуальность планируемого исследования.

Цель исследования

Оценить эффективность ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Оценить отдаленную летальность, частоту госпитализации по поводу прогрессирования сердечной недостаточности и количество тромбоэмболических осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий после ресинхронизирующей терапии с созданием АВ-блокады и медикаментозном контроле ЧСС (первичная конечная точка).

2. Провести сравнение клинических и функциональных показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий после ресинхронизирующей терапии с созданием АВ-блокады и медикаментозном контроле ЧСС (вторичная конечная точка).

3. Выявить предикторы неэффективности ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий (вторичная конечная точка).

4. Разработать алгоритм оптимизации параметров ресинхронизирующих устройств у группы нереспондеров (вторичная конечная точка).

Научная новизна исследования

Впервые произведена оценка отдаленной летальности и частоты госпитализации по поводу прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей фибрилляцией предсердий при ресинхронизирующей терапии с созданием АВ-блокады и медикаментозном контроле ЧСС.

Проанализированы результаты сравнения клинических и функциональных показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей фибрилляцией предсердий при ресинхронизирующей терапии с созданием АВ-блокады и медикаментозном контроле ЧСС.

Выявлены предикторы неэффективности ответа на фоне кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей фибрилляцией предсердий. Разработан алгоритм послеоперационной оптимизации параметров ресинхронизирующих устройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и

сопутствующей фибрилляцией предсердий, не ответивших на ресинхронизирующую терапию.

Практическая значимость работы

В результате исследования получены новые знания о том, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей персистирующей и длительно-персистирующей фибрилляцией предсердий целесообразно выполнять радиочастотную абляцию АВ-соединения для снижения процента летальности, улучшения процессов обратного ремоделирования левого желудочка и улучшения клинических показателей в отдаленном периоде в сравнении с группой пациентов с медикаментозным контролем частоты сердечных сокращений.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм лечения с ХСН и сопутствующей ФП, позволяющий повысить эффективность оперативного вмешательства. Полученные результаты позволяют оптимизировать тактику оказания медицинской помощи у данной категории пациентов и могут быть использованы в кардиохирургических клиниках.

Достоверность данных, выводов и рекомендаций, приведенных в диссертации

Большое число клинических наблюдений, проведение подробного научного анализа данных с применением современных методов статистики и современного программного компьютерного обеспечения свидетельствуют о высокой достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования

В основе выполненной диссертационной работе лежит материал обследования 90 пациентов с ХСН и сопутствующей ФП за период с 2004 по 2013 год.

Средний возраст пациентов составил $63,2 \pm 5,8$ года. Основные критерии включения были следующие: постоянная ФП, II-IV функциональный класс хронической СН по NYHA, ФВЛЖ $\leq 35\%$, диссинхрония ЛЖ, основанная по крайней мере на одном из следующих критериев: ширина комплекса QRS >120 мс, задержка выброса в аорту > 140 мс, межжелудочковая механическая задержка >40 мс (критерии исследования CARE-HF), задержка распространения возбуждения на задне-латеральную стенку ЛЖ или диссинхронии на основании методов тканевой доплерографии по методам Tissue Tracking (TT) и Tissue Synchronization Image (TSI).

Согласно поставленным задачам все пациенты были рандомизированы на 2 группы:

1. СРТ + медикаментозное лечение ХСН + медикаментозное лечение ФП (n=45);
2. СРТ + медикаментозное лечение ХСН + создание АВ-блокады (n=45).

Использованное оснащение, оборудование и аппаратура

В работе использовалось оборудование клиники, а также следующая аппаратура: электрокардиограф «Кардиовит» АТ-10 (Швейцария, № Государственной регистрации 96/924), электрофизиологическая лаборатория «Prucka Cardiolab 7000» (США, GE № Государственной регистрации 1005), ультразвуковой аппарат «Vivid 7D» США, GE № Государственной регистрации 00001469).

Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования

Автор лично проводил обследование и отбор пациентов с ХСН и ФП для оперативного лечения, принимал непосредственное участие в операциях,

занимался предоперационной подготовкой и послеоперационным ведением больных, осуществлял диспансерное обследование и лечение в отдаленном послеоперационном периоде. Провел анализ клинических, лабораторных, инструментальных, электрофизиологических данных 90 пациентов. Лично провёл статистический анализ и интерпретацию данных, опубликовал эти результаты в центральной печати.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 работ в центральных медицинских журналах и сборниках научных работ России, а также зарубежных журналах, входящих систему цитирования Web of Science, PubMed;

Результаты исследования доложены на:

- Международном славянском конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим», (Санкт-Петербург, 2008, 2010, 2012);
- VI научных чтениях, посвященных памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, 2008;
- Всероссийском съезде аритмологов. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 2009, 2011
- Европейском конгрессе ассоциации сердечного ритма («Cardiostim», Франция, 2010)

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, 2 глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 18 отечественных и 175 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 31 рисунками.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий, ресинхронизирующая терапия с созданием АВ-блокады приводит к снижению процента летальности и госпитализации по поводу ХСН в сравнении с медикаментозным лечением ФП.

2. Улучшение клинических показателей и обратное ремоделирование левого желудочка более выражено у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий после ресинхронизирующей терапии с созданием АВ-блокады в сравнении с медикаментозным лечением ФП.

3. Дооперационная ширина комплекса QRS, позиция левожелудочкового электрода, динамика послеоперационных процессов обратного ремоделирования левого желудочка, – являются предикторами ответа на ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий после создания АВ-блокады и медикаментозной терапии фибрилляции предсердий.

Глава 1. Актуальность проблемы.

Современные методы лечения пациентов с сердечной недостаточностью, диссинхронией левого желудочка и сопутствующей фибрилляцией предсердий.

1.1. Распространенность хронической сердечной и ее сочетание с фибрилляцией предсердий

В настоящее время заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии остается на высоком уровне. Значительную роль в этом играет СН. Лечение СН остается большой проблемой в настоящее время. Примерно 6 миллионов пациентов в США и 15 миллионов пациентов в Европе имеют диагноз СН [71, 119].

ФП, как причина ХСН, относится к одной из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы в экономически развитых странах и в России. В России насчитывается около 10 миллионов пациентов с данным заболеванием [5, 18, 91].

ХСН – это комплексный полиэтиологичный клинический синдром, обусловленный первичным снижением насосной функции сердца, приводящий к сложным компенсаторным и патологическим реакциям гемодинамических, нейрогуморальных систем, а также к метаболическим нарушениям, что клинически проявляется одышкой, сердцебиением, повышенной утомляемостью, ограничением физической активности и признаками задержки жидкости в организме [14]. С современных клинических позиций ХСН представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению кровью или недостаточным выбросом крови, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом

вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных механизмов.

По данным министерства здравоохранения Российской Федерации в России наблюдается ежегодное увеличение числа пациентов с впервые установленным диагнозом сердечно-сосудистых заболеваний. В стране насчитывается более 8 миллионов человек с четкими признаками ХСН, из которых более 3 миллионов имеют признаки III-IV функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской (NYHA) классификации ХСН [2]. В России распространенность в популяции ХСН I-IV ФК составляет 7 % (7,9 млн. человек). Клинически выраженная ХСН (II-IV ФК) имеет место у 4,5 % населения (5,1 млн. человек). Распространенность терминальной ХСН (III-IV ФК) достигает 2,1 % случаев (2,4 млн. человек).

Распространенность ХСН с возрастом значительно увеличивается. Так, в возрастной группе от 20 до 29 лет распространенность ХСН составляет только 0,3 % случаев, а в возрастной группе старше 90 лет ХСН имеют почти 70 % пациентов. Среди мужчин распространенность ХСН выше, чем среди женщин в возрастных группах до 60 лет, что ассоциируется с более ранней заболеваемостью АГ и ИБС у мужчин [4]. Более 65% больных ХСН находятся в возрастной группе от 60 до 80 лет [1,4].

В результате 10-летнего наблюдения за популяцией обнаружено, что распространенность ХСН в популяции растет в среднем на 1,2 человека на 1000 населения в год за счет более высокой заболеваемости ХСН мужчин в возрастной группе от 40 до 59 лет и женщин в возрастной группе от 70 до 89 лет. Во многом это связано с неадекватной терапией АГ и ИБС. На популяционном уровне появление более тяжелого ФК ХСН связано с увеличением возраста на каждые 10 лет. Годовая смертность от ХСН достоверно выше, чем в популяции (отношение шансов 10,3). Среди пациентов с ХСН I-IV ФК средняя годовая смертность составляет 6 % [3]. При этом однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12% даже в условиях лечения в специализированном стационаре,

то есть за один год в России умирают до 612 тысяч больных с ХСН [9]. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары почти каждого второго больного (49%), а ХСН фигурирует в диагнозе у 92 % госпитализированных в такие стационары [64]. В России среди всех больных, госпитализированных в стационары с сердечно-сосудистой патологией, ХСН (по Фрамингемским критериям) явилась основной причиной госпитализации у 16,8 % пациентов [2,9].

Фибрилляция предсердий (ФП) утяжеляет течение ХСН в 10,3 % случаев среди общей выборки больных ХСН [17]. С увеличением тяжести ХСН частота ФП неуклонно возрастает, достигая 45% у пациентов III–IV ФК [9]. Среди всех больных, обращающихся в медицинские учреждения России, 38,6% имеют признаки ХСН [16]. Среди пациентов, обратившихся в лечебно-профилактические учреждения, ХСН выявлена в 36,8% случаев, мужчины составляют 52%, женщины – 48%. Средний возраст больных с ХСН составляет около 60 лет. Основное число больных приходится на возраст 41–60 лет (43,5%) и 61–80 лет (49,4%) [13]. 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. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 29–45%, то есть за один год в России умирают от 880 до 986 тысяч больных с ХСН [9,10].

Смерть пациентов с тяжелой СН обусловлена преимущественно прогрессированием заболевания [7], проградцентным снижением насосной функции, что ведет к гипоперфузии и летальному исходу. Однолетняя выживаемость коррелирует с ФК СН [15]. Частота случаев смерти от прогрессирующей декомпенсации в срок от 12 до 21 месяца по материалам международного многоцентрового исследования MERIT-HF увеличивалась с ростом тяжести СН: с 12% при II ФК по NYHA, до 29% при III ФК и до 56% при IV ФК. В других исследованиях показана прямая корреляция случаев внезапной сердечной смерти с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

При ФВЛЖ более 50% она составила 1,4%, при ФВЛЖ равной 41-50% - 2,8%, при ФВЛЖ равной 31-40% - 5,1%, при ФВЛЖ равной 10-30% - 9,5% [8].

Кроме того, в настоящее время ХСН является одним из самых неблагоприятных в прогностическом отношении заболеваний [11]. Согласно данным исследования IMPROVEMENT HF число больных с ХСН может составить 7-9,5 млн. человек, при этом двухлетняя смертность достигает не менее 40%, а 5-летняя – 65% для мужчин и 47% для женщин. Течение ХСН часто сопровождается развитием нарушений электрических свойств миокарда, что проявляется нарушением межжелудочковой и внутрижелудочковой проводимости.

Нарушения внутрижелудочковой проводимости, при которых продолжительность комплекса QRS составляет более 120 мс, встречаются от 20 до 30% больных с умеренной или выраженной ХСН [80]. При этом наиболее распространенным проявлением внутрижелудочковой проводимости является полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ). Установлено, что широкий комплекс QRS у данной категории пациентов является независимым предиктором высокого риска смерти [154,156].

Так, во многоцентровом исследовании VEST шестилетняя смертность у пациентов с ФВЛЖ <40% была достоверно при продолжительности комплекса QRS более 110 мс (65 %), по сравнению с пациентами, у которых таких нарушений не наблюдалось (40 %) независимо от выраженности дисфункции ЛЖ [178]. Это свидетельствует о негативном влиянии десинхронизации работы желудочков на прогноз больных с ХСН.

Диссинхрония сердца — это разобщенность сокращений камер и сегментов миокарда вследствие нарушений проведения импульса, которая приводит к снижению насосной функции сердца и увеличению потребления энергии миокардом. Механическая диссинхрония миокарда является существенным компонентом патогенеза выраженной ХСН [87].

Выделяют предсердно-желудочковую, межжелудочковую, внутрижелудочковую и межпредсердную диссинхронию [33]. Желудочковая диссинхрония – электрическая диссинхрония, связанная с внутри или межжелудочковыми задержками проведения, что типично проявляется ПБЛНПГ. Структурная диссинхрония связана с повреждением миокардиального коллагенового матрикса, что нарушает электрическое проведение и механическую деятельность сердечной мышцы.

В мета-анализе проспективных исследований [92], сравнивающих СРТ у пациентов с ФП и синусовым ритмом, мы обнаружили, что пациенты с ФП имеют похожее или незначительно большее увеличение ФВЛЖ, чем пациенты с синусовым ритмом, но они имели меньше функциональных преимуществ, измеренных по ФК NYHA, тесту 6-минутной ходьбы и миннесотскому опроснику. Через один год не наблюдалось значительной разницы в смертности у пациентов с СРТ с ФП и с синусовым ритмом, хотя доверительный интервал был широким и, таким образом, мы не можем исключить различия в низкой смертности между пациентами с ФП и с синусовым ритмом.

Анализ Gaurav A. и соавторов [92] ограничивался тем, что из 5 доступных исследований, 4 являлись проспективными когортными исследованиями. Особенно в свете старения популяции пациентов, у которых частота ФП ежегодно растет, необходимость рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих влияние СРТ в этой важной подгруппе, ясна. Эти ограничения неустойчивы, результаты выбранных исследований единогласно предполагают, что пациентам с ФП поможет имплантация СРТ. Пациенты с ФП демонстрировали увеличение ФВ (weighted mean improvement 8.6%, 95% CI: 7.1% to 10.1%, $p < 0.0001$, (118, 129, 90, 69), снижение Ф.К. по NYHA (weighted mean improvement of 0.8, 95% CI: 0.7 to 1.0, $p < 0.0001$), по тесту 6 минутной ходьбы (11.6 m baseline, 95%

CI: 13.51 to 19.59 m, $p = 0.005$) и улучшение качества жизни (MLWHF reduction of 9.4 points, 95% CI: 13.38 to 5.37 points, $p < 0.0001$) [69, 118, 129].

Частоотягощенная сердечной недостаточностью, частота новых случаев ФП увеличивается с тяжестью СН, затрагивая от 5% до 20% пациентов с ФК I и II по NYHA и 50% с IV ФК по NYHA [121, 150]. Хотя некоторые данные предполагают, что СРТ может снизить частоту встречаемости ФП [23, 83], недавние данные из крупных исследований показывают, что ФП одинаково возникает как у пациентов с СРТ, так и у пациентов на фармакотерапии с частотой 16% в год [101, 152]. Даже в исследованиях по СРТ, где критерием включения являлся синусовый ритм, у 20% пациентов за год до включения имелась ФП. Наши результаты предполагают, что СРТ может ассоциироваться с улучшением состояния у этих пациентов [92].

Эхокардиографические изменения, в частности, кажутся одинаковыми у пациентов с ФП и синусовым ритмом, в то время как функциональные показатели отстают. Объяснить эту разницу в показателях у пациентов с ФП и синусовым ритмом в расчетах ФВЛЖ, гетерогенностью расположения электродов у пациентов в исследованиях, можно возрастом пациентов. Предыдущие исследования по бивентрикулярной стимуляции постулировали, что кардиомиопатия, индуцированная тахикардией, также способствует неблагоприятным исходам у пациентов с ФП [107, 182]. Последнее обоснование маловероятно в 5 исследованиях данного анализа, потому что частота желудочковых сокращений у пациентов с ФП находилась в узком диапазоне (обычно от 70 до 90 ударов в минуту). Примечательно, что для максимальной ресинхронизации пациенты с ФП программировались на более высокую частоту, чем их коллеги с синусовым ритмом. Таким образом, можно увидеть ущерб от диастолической дисфункции, нежели быстрый желудочковый ответ.

Возможно, важнее контроля частоты, некоторые исследователи считают недостаточный бивентрикулярный захват, как первичный барьер к

достижению оптимального клинического результата после СРТ у пациентов с ФП. Беспорядочная собственная активность и электрическая пенетрантность АВ-узла может подавлять устройство СРТ и прерывать синхронию желудочков, особенно в условиях повышенной потребности миокарда. Gasparini et al. [90] сообщили о случаях сливания и псевдосливания собственных и стимулированных комплексов, что приводит к переоценке времени бивентрикулярной стимуляции и, таким образом, истинного времени ресинхронизации. В исследовании [89] только ограниченная информация от Gasparini et al. [91] и Molhoeketal [129] была доступна для подтверждения этой гипотезы, они сообщили, что уменьшенный уровень бивентрикулярного захвата (75% и 82%) отмечался у пациентов с ФП и СРТ.

Gasparini et al. и Molhoek et al. [89,129] также отдельно сообщили о том, что когорты пациентов, которым выполнялась АВ абляция, продемонстрировали лучший ответ на СРТ, чем их коллеги с ФП без абляции, по измерениям ФВЛЖ и ФК по NYHA. Gasparini et al. И Molhoek et al [91, 129] предполагают, что пациенты с ФП, ответившие на СРТ, это пациенты с аблацией АВ-соединения. Delnoy et al., с другой стороны, наблюдал значительный эффект в когорте пациентов с ФП, несмотря на редкое применение абляции АВ-соединения. Это может объясняться более высоким захватом в их исследовании, в котором 90% пациентов с ФП достигли >90% бивентрикулярной стимуляции. Delnoy et al [69] предложил более широкое назначение амиодарона, что привело к удвоению его применения у пациентов с ФП с 12% до 23%. Примечательно, окончательный уровень назначения амиодарона в исследовании Delnoy et al. был сопоставим, но не выше, чем в других исследованиях. В исследовании Molhoek et al [129] и Linde et al [118] общее назначение амиодарона встречалось у одной четверти пациентов до СРТ.

Хотя остается непонятным, требуется ли абляция АВ-соединения пациентам с ФП для получения лучших результатов после СРТ, обеспокоенность долгосрочной безопасностью ограничивает ее применение. Абляция АВ-соединения не ассоциируется с увеличением летальности, основываясь на текущих рандомизированных исследованиях, тем не менее, теоретически существует риск отказа устройства и смерти ЭКС-зависимого пациента [137]. В неопубликованном когортном исследовании Gaspariny et. al [91] наблюдались 243 пациента с ФП и СРТ, однако пациенты с аблацией АВ-соединения продемонстрировали более высокую выживаемость (4.3% пациентов с аблацией АВ-узла, против 15.2% пациентов с медикаментозной терапией). Принимая во внимание эти данные, становится уместным рассмотрение аблации АВ-соединения у пациентов с ФП, хотя долгосрочная безопасность и польза данного подхода требуют дальнейшего изучения.

Последние рекомендации по использованию СРТ у пациентов с ФП осторожны, подразумевая недостаточную доказательную базу для поддержки применения СРТ у пациентов с ФП, за исключением пациентов с унивентрикулярными устройствами на момент аблации АВ-соединения и их последующей заменой [166, 177]. В исследовании Gaurav A. [92] показано, что даже при варьированном применении аблации АВ-соединения, СРТ ассоциируется с клиническим улучшением у пациентов с ФП, что требует дальнейшего изучения в рандомизированных контролируемых исследованиях и пересмотра применения СРТ у таких пациентов.

1.2 Методы лечения пациентов с ХСН и ФП

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) проводится путем предсердно-синхронизированной бивентрикулярной стимуляции левого и правого желудочков.

В 1994 г. две группы исследователей – S.Cazeau и соавторы [57] и P.Bakker и соавторы впервые предприняли трехкамерную (предсердно-бивентрикулярную) электрокардиостимуляцию у отдельных больных с сочетанием тяжелой СН и внутрижелудочковой блокады, что привело к значительному улучшению клинического и функционального состояния [82].

В этом же году вышеперечисленная группа авторов описали клинический случай использования такой методики посредством проведения четырехкамерной постоянной стимуляции сердца у пациента с терминальной сердечной недостаточностью, IV ФК по NYHA, ПБЛНПГ с длительностью QRS более 200 мс и АВ блокадой I степени [56]. Больному был имплантирован электрокардиостимулятор с эндокардиальными электродами в правых камерах сердца, коронарном синусе (КС) и эпикардиальным электродом для стимуляции ЛЖ. В результате проведения ресинхронизирующей стимуляции на госпитальном этапе отмечалось увеличение ФВЛЖ на 20-25% и улучшение клинического состояния пациента, что соответствовало II ФК по NYHA. Имплантация эндокардиального электрода в ЛЖ через ветви КС, было предложено в 1998 г. J. Daubert и соавторами [67]. Методика получила большое распространение, и новое направление в электрокардиостимуляции пациентов с СН, в котором основное значение придается восстановлению измененных функций миокарда, вызванных нарушениями внутрисердечного проведения, стали называть сердечной (кардио) ресинхронизирующей терапией.

Механизмы сердечной ресинхронизации

Ремоделирование миокарда, возникающее у больных с ХСН, проходит в несколько этапов, начиная с гипертрофии кардиомиоцитов и фиброза ткани сердца, что сопровождается изменением экстрацеллюлярного матрикса и заканчивается некрозом или апоптозом кардиомиоцитов. Это, в конечном счете, ведет к дилатации ЛЖ и изменению его геометрии, в результате чего

ЛЖ приобретает более сферичный вид. Вследствие изменения геометрии камер сердца появляется дискоординация сокращения отдельных сегментов сердечной мышцы. Вслед за публикациями М. Hochleitner и соавторов, в которых сообщалось, что при постоянной двухкамерной стимуляции с укороченной АВ-задержкой (до 100 мс) у больных с выраженной СН, развившейся в результате дилатационной кардиомиопатии, происходит значительное и устойчивое уменьшение проявлений СН, увеличение ФВЛЖ, уменьшение дилатации сердца, снижение частоты ритма сердца, а также увеличение продолжительности жизни. В ряде последующих наблюдений эти данные были подтверждены, причем в отношении не только дилатационной, но и ишемической кардиомиопатии [29, 106, 149]. Для достижения максимальной насосной производительности сердца необходима оптимальная задержка проведения возбуждений с предсердий на желудочки [99]. Восстановление оптимального АВ-проведения (его ускорение) позволяет уменьшить регургитацию на уровне АВ-клапанов, увеличить время, необходимое для диастолического заполнения желудочков, снизить давление в предсердиях, улучшить показатели кровотока в легочных венах, снизить давление заклинивания в легочной артерии [29, 40, 75, 106, 136].

Сердечная ресинхронизация приводит к уменьшению регионарной неравномерности потребления миокардом кислорода, которая характерна для пациентов с СН [120]. Отмечается также усиление перфузионного резерва миокарда, причем как при ишемической, так и при дилатационной кардиомиопатии [109]. В отличие от инотропной стимуляции катехоламинами СРТ приводит к тому, что потребление кислорода миокардом в расчете на одно сокращение уменьшается [135] и, несмотря на увеличение сократительной способности миокарда, интенсивность окислительных процессов миокарда остается неизменной [171]. Позитивные эффекты реализуются на клеточном уровне: уменьшается интерстициальный

фиброз, отмечается положительное влияние на цитокиновую систему, уменьшается клеточный апоптоз [65]. По мнению ряда авторов [95, 172] ресинхронизирующая терапия должна быть эффективна в тех случаях, когда выявляется диссинхрония активной регионарной деформации, то есть нет слаженного сокращения отдельных сегментов сердца. Патологическая регионарная диссинхрония миокарда является объектом воздействия СРТ. Ранний кратковременный эффект от СРТ выражается в перераспределении деформации ЛЖ вдоль его длинной оси [46]. У большинства пациентов с ПБЛНПГ наблюдается пассивное увеличение латеральной стенки в ранний период систолы, что и определяет более раннее активное ее сокращение, чем это было до ресинхронизации. Следовательно, сокращение латеральной стенки происходит при более низкой постнагрузке. В это время перегородка сокращается в условиях оптимальной локальной преднагрузки, в результате чего ее вклад в формирование СВ возрастает. В этих условиях миокардиальный стресс на стенку ЛЖ распределяется более однородно, эффективность сокращения ЛЖ повышается, а синхронное движение папиллярных мышц ведет к снижению выраженности митральной недостаточности (МН) [111]. СРТ вызывает быстрое перераспределение миокардиальной задержки пикового напряжения по длинной оси сердца, то есть стимулированная базальная заднебоковая стенка достигает своего пика напряжения по этой оси раньше, а базальная нижняя часть перегородки позже. Это является свидетельством ресинхронизирующего эффекта на пиковую регионарную миокардиальную деформацию. СРТ оказывает не только быстрое воздействие на внутрисердечную гемодинамику, но и имеет продолжительный отдаленный эффект. Он проявляется и в дальнейшем: поддерживается путем снижения выраженности конечно-систолического стресса и митральной регургитации [125]. Подтверждением этому являются результаты исследования, проведенного Yu с соавторами [192]. По их данным после прекращения 3-месячной работы СРТ конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ остается стабильным в течение месяца, а затем начинается

ремоделирование ЛЖ. Многие специалисты считают, что между клиническим ответом на СРТ и степенью обратного ремоделирования сердца существует четкая зависимость [38]. За основу оценки эффективности влияния СРТ на миокард берется степень снижения КСО ЛЖ на 10 или более процентов или увеличения ФВЛЖ на 5 или более процентов [191], а клинически – уменьшение проявлений тяжести течения ХСН на 1ФК [76].

Эффективность СРТ

На протяжении последних 10 лет СРТ зарекомендовала себя как высокоэффективный метод лечения пациентов с ишемической и дилатационной кардиомиопатией, что продемонстрировано во многих крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях [20, 42, 51, 60, 61, 62, 122, 132, 188]. Результаты данных исследований продемонстрировали улучшение качества и увеличение продолжительности жизни, снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН, смертности от ХСН и общей смертности у пациентов после СРТ.

Данные девяти рандомизированных контролируемых исследований были обобщены в мета-анализе [122]. Все больные, включенные в данный анализ, имели сниженную ФВЛЖ с расширенным комплексом QRS, 85% имели симптомы СН, соответствующие III или IV классу ХСН по классификации NYHA. СРТ привела к достоверному улучшению ФВЛЖ, качества жизни, оцениваемого по Миннесотскому опроснику для больных с СН, и класса ХСН по NYHA. Количество госпитализаций по поводу ХСН уменьшилось на 32%. Общая смертность уменьшилась на 21%, причем в основном за счет уменьшения смертности от прогрессирования ХСН. Таким образом, у больных с III или IV класса ХСН по классификации NYHA без ФП СРТ улучшает функциональный и гемодинамический статус данной категории пациентов, уменьшает количество госпитализаций по поводу ХСН

и смертность от всех причин.

Применение СРТ ассоциировалось с уменьшением риска смертности от всех причин на 40%, риска смертности от СН на 45% и снижением риска внезапной сердечной смерти на 46%. Было показано, что положительный эффект СРТ сохранялся или усиливался при увеличении времени наблюдения. Обратимость ремоделирования ЛЖ, характерная для СРТ, поддерживается в течение длительного времени наблюдения [59]. При анализе отдаленных результатов исследования CARE-HF было показано, что при среднем периоде наблюдения, равном 90 месяцев, смертность в группе пациентов с медикаментозной терапией составила 61,8% по сравнению с 54,8% в группе СРТ (HR=0,77; 95% доверительный интервал 0,63-0,93; p=0,007) [63]. Кроме того, бивентрикулярная кардиостимуляция улучшает гемодинамику без увеличения потребления миокардом кислорода (135). В нескольких работах была выявлена зависимость обратного ремоделирования миокарда от уменьшения его диссинхронии [161, 190].

В настоящее время рекомендуемыми показаниями к СРТ по рекомендациям Европейского общества кардиологов 2012 года являются III-IV ФК по NYHA, ФВЛЖ <35%, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию СН, ПБЛПНГ с QRS >120 мс, что соответствует I классу рекомендаций с уровнем доказательности A [124]. Однако от 30 до 50% пациентов не отвечают на данный вид терапии. Причинами этому могут быть проблемы отбора пациентов, этиологический фактор кардиомиопатии, технические трудности имплантации и необходимость оптимизации СРТ [86, 99, 123, 130].

Многие авторы сходятся во мнении о необходимости усовершенствовать процедуру отбора больных для проведения СРТ. Также следует продолжить попытки идентифицировать тех больных, которым СРТ не поможет, и клиническое состояние которых может ухудшиться. В настоящее время неизвестно, может ли СРТ принести пользу тем больным, у которых

обнаружена электрическая диссинхрония (широкий QRS), но нет механической диссинхронии. В критериях для отбора на CRT ведущую роль занимает продолжительность комплекса QRS, но уменьшение длительности QRS после стимуляции не коррелирует с ответом на CRT. Ряд авторов считают, что выявление механической диссинхронии является намного более информативным методом, чем одно только ЭКГ исследование [151]. В нескольких работах была выявлена зависимость обратного ремоделирования миокарда от уменьшения его диссинхронии [161, 190].

Оптимизация CRT у пациентов с СН

Программирование и оптимизация бивентрикулярных кардиостимуляторов способствует положительному ответу на CRT. Быстрая гемодинамическая польза от оптимизации предсердно-желудочковой задержки не вызывает сомнений. Однако, неизвестно, сохраняется ли этот эффект в отдаленном периоде, переходит ли в долгосрочную положительную динамику в процессе ремоделирования, клинического ответа и прогноза [167]. Использование межжелудочковой (VV) оптимизации может иметь важное значение у пациентов с рубцовыми изменениями на боковой стенке ЛЖ. И ключевым параметром для ответа на CRT является не общая протяженность рубца, а наличие и протяженность рубца на боковой стенке ЛЖ [37].

Анализ исследования RAFT не продемонстрировал значимого улучшения клинического статуса у пациентов с CRT-ИКД с СН и постоянной формой ФП. Однако данное исследование не предназначалось для исключения средних эффектов лечения, также наблюдался тренд на снижение госпитализаций с CRT-ИКД по причине СН. Было ясно, что CRT был установлен не оптимально, так как только одна треть пациентов получила >95% желудочковой стимуляции [104].

Исследование по трехкамерной стимуляции при кардиомиопатиях было первым, оценившим CRT у 59 пациентов с постоянной формой ФП и необходимостью желудочковой стимуляции. Используя перекрестный дизайн с продолжительностью исследования 6 месяцев, исследователи сравнили CRT против стимуляции верхушки правого желудочка и не обнаружили различий в дистанции 6 минутной ходьбы между группами [168]. Однако исследование ограничивалось 42% отсевом, несбалансированностью характеристик пациентов между группами и низким уровнем успешной левожелудочковой стимуляции [115, 168]. За время проведения MUSTIC-AF один пациент умер, трое были госпитализированы по причине СН. Исследование RD-CHF сравнило CRT с правожелудочковой стимуляцией у 44 пациентов с СН, из которых 70 % имели постоянную форму ФП, тем не менее, детальной оценки подгруппы с ФП не получено [114]. Два других небольших исследования сравнили CRT с правожелудочковой стимуляцией у пациентов с постоянной формой ФП, которые перенесли абляцию АВ-соединения, но не обязательно имели анамнез СН [47, 74].

Исследование Post AV-Nodal Ablation Evaluation (PAVE) наблюдало 184 пациента в течение 6 месяцев, из которых 88% с СН в анамнезе, и обнаружило значительное улучшение ФВЛЖ ($46 \pm 13\%$ vs $41 \pm 13\%$; $P=0.03$) и улучшение показателей теста 6 минутной ходьбы (82.9 ± 94.7 м vs 61.2 ± 90 м; $P=0.04$) у пациентов с абляцией АВ-соединения [74]. Однако исследование PAVE не продемонстрировало улучшения качества жизни или клинических исходов. Недавно Brignole et al [47] рандомизировал 186 пациентов с постоянной формой ФП после абляции АВ-соединения на группы правожелудочковой и бивентрикулярной стимуляции и через 20 месяцев наблюдения обнаружил снижение первичных исходов: смерти, госпитализаций по причине СН или ухудшения сердечной недостаточности с бивентрикулярной стимуляцией (11%) против правожелудочковой

стимуляции (26%) (HR, 0.37; 95% CI, 0.18–0.73; P=0.005). RAFT – единственное исследование, сравнившее CPT с внутренней проводимостью, потому что все другие исследования включали пациентов, перенесших аблацию АВ-соединения или пациентов, зависимых от желудочковой стимуляции [47, 74]. Это очень важное отличие, потому что наблюдательные исследования предполагают, что наивысшая польза от CRT наблюдается у пациентов со стимуляцией >95% времени [90, 91, 133]. В исследовании RAFT от пациентов с постоянной формой ФП требовался контроль частоты до рандомизации, только одна треть пациентов с CPT имела $\geq 95\%$ желудочковой стимуляции за первые 6 месяцев. Эти данные могут быть завышены, потому что изучение холтеровского мониторинга показало, что когда устройство показывает $\geq 90\%$ желудочковой стимуляции у пациентов с постоянной формой ФП, но без аблации АВ-соединения, то 53% этих стимулированных комплексов являются сливом или псевдосливом [105]. Это предполагает, что стандартный медикаментозный контроль частоты при постоянной форме ФП в исследовании RAFT был недостаточным для эффективной терапии CPT. В исследовании RAFT только 1 пациент перенес аблацию АВ-соединения, однако по поступающим данным этот метод контроля частоты является лучшим у пациентов с CPT и постоянной формой ФП. Собранные данные из 3 наблюдательных исследований предполагают, что эта процедура ассоциируется с 60% уменьшением частоты нереспондеров к CPT [90, 91, 185].

Также в крупном наблюдательном исследовании 243 пациентов с CPT и постоянной формой ФП среди тех, кто перенес аблацию АВ-соединения смертность была ниже (4.3%) по сравнению с медикаментозной терапией (15.2%; P<0.001). Подобные результаты наблюдались в другом наблюдательном исследовании 154 пациентов и в последнем мета-анализе [73, 88]. Однако в этих наблюдательных сериях была тенденция к выполнению аблации АВ-соединения у здоровых пациентов [73, 89, 91].

Рандомизированных контролируемых исследований по аблации АВ-соединения против медикаментозного контроля частоты у пациентов с СРТ и постоянной формой ФП не проводилось.

Заключение. Исследование RAFT, крупнейшее рандомизированное исследование по СРТ у пациентов с сердечной недостаточностью и постоянной формой ФП, не показало ясного снижения клинических событий или улучшения суррогатных показателей. Однако существуют доказательства, что, несмотря на удовлетворительный контроль частоты до рандомизации, эффект от СРТ не был оптимальным из-за низкого процента бивентрикулярной стимуляции. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования в этой популяции пациентов, в особенности исследования по оценке рутинной аблации АВ-соединения.

Таким образом, существует недостаточно данных относительно медикаментозного контроля частоты сердечных сокращений и выполнения аблации АВ-соединения у пациентов с ХСН и сопутствующей постоянной ФП в отношении смертности и прогрессирования СН.

ГЛАВА 2. Материал и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Клиническая часть исследования включает анализ данных 90 пациентов, оперированных в федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, которым по поводу застойной сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий были имплантированы ресинхронизирующие устройства за период с 2004 по 2012 год.

Средний возраст пациента составил $62,2 \pm 8,1$ лет, из них 81 (90%) – мужчины. Средняя фракция выброса ЛЖ составила $28,8 \pm 5,6$ %. 62 (69%) пациентов имели III ФК по NYHA. 27 (30%) пациентов имели сахарный диабет (СД), 65 (72%) пациентов – АГ. Средняя продолжительность комплекса QRS составила $151,3 \pm 11,6$ мс. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Все пациенты были рандомизированы на две группы: пациентам первой группы (n=45) выполнена имплантация ресинхронизирующего устройства + медикаментозное лечение СН + медикаментозный контроль частоты ФП, пациентам второй группы (n=45) выполнена имплантация ресинхронизирующего устройства с медикаментозным лечением СН и с выполнением аблация АВ-соединения.

Медикаментозная терапия:

Для терапии ХСН в данном исследовании чаще всего применялись β -блокаторы для контроля частоты желудочковых сокращений. При неэффективности β -блокаторов дополнительно добавлялись препараты дигиталиса (дигоксин), такая комбинация контролировала частоту желудочковых сокращений более эффективно, чем монотерапия. β -блокаторы оказывают благоприятное влияние на смертность и

заболеваемость у больных с систолической сердечной недостаточностью. В нашем исследовании для оптимизации ЧСС мы использовали β -блокаторы в среднетерапевтических дозах (конкор – $5 \pm 2,5$ мг; метапролол – $50 \text{ мг} \pm 25 \text{ мг}$; карведилол – $12,5 \pm 3,25 \text{ мг}$). В случае неэффективности β -блокаторов дополнительно назначался дигоксин в дозе $0,25 \pm 0,125 \text{ мг}$. У 16 человек с противопоказаниями к применению β -блокаторов использовалась монотерапия дигоксином.

Более чем в 90% случаев для лечения ХСН использовались стандартные препараты: ингибиторы АПФ – 88-90%, диуретики – 89-90% (фуросемид, диувер), антагонисты рецепторов альдостерона – 79-80% (верошпирон, спиронолактон). Таким образом, все пациенты во время включения в данное исследование получали оптимальную медикаментозную терапию согласно современным рекомендациям по лечению ХСН.

Для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий использовалась шкала CHADS2VASC. Данная шкала оценивает риск возникновения инсульта у пациентов с ФП на основе наличия определенных признаков. В шкале используются следующие признаки: ХСН – 1 балл, АГ – 1 балл, возраст старше 75 лет – 1 балл, СД – 1 балл и ОНМК или ТИА в анамнезе – 2 балла. Риск возникновения инсульта считается высоким при наличии 2 и более баллов у пациента.

В зависимости от рисков тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS2VASC всем пациентам проводилась антикоагулянтная терапия. Все пациенты получали варфарин под контролем МНО с достижением целевых значений 2-3. Пациенты с ИБС после стентирования коронарных артерий также дополнительно к варфарину принимали аспирин в дозе 75 мг. Небольшой процент пациентов получали тройную терапию – комбинацию антикоагулянтов и дезагрегантов для профилактики тромбоза стентов. В большинстве случаев пациенты принимали монотерапию варфарина для

профилактики тромбоэмболических осложнений, так как средний балл CHADS2VASC в группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП составил $4 \pm 1,25$, у группы пациентов после ресинхронизирующей терапии с созданием АВ-блокады $4 \pm 1,75$ (Таб. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов	Общее количество пациентов (n-90)	CRT+медикаментозная терапия ФП (n-45)	CRT+АВ-блок (n-45)
Возраст (лет)	62,2 \pm 8,1	62,3 \pm 7,4	62,2 \pm 8,8
Пол (М/Ж)	81/9	40/5	41/4
ЧСС до операции (уд в мин)	112 \pm 13	117 \pm 11	108 \pm 13
ФВЛЖ (%)	28,8 \pm 5,6	28,2 \pm 7,1	29,5 \pm 4,2
КДО (мл)	133,7 \pm 18,0	131,1 \pm 17,6	136,3 \pm 18,1
КСО (мл)	217,1 \pm 18,5	211,1 \pm 18,4	223,1 \pm 18,9
NYHA II, n (%)	18 (20%)	5(11%)	13 (29%)
NYHA III, n (%)	62 (69%)	34(76%)	28 (63%)
NYHA IV, n (%)	10 (11%)	6(13%)	4 (8%)
QRS (мс)	151,3 \pm 11,6	143,2 \pm 12,4	159,3 \pm 11,2
БЛНПГ, n (%)	89 (99%)	45 (100%)	44 (98%)
СД, n (%)	27 (30%)	12 (27%)	15 (33%)
АГ, n (%)	65 (72%)	31 (69%)	34 (76%)
ИМ, n (%)	31 (34%)	17 (38%)	14 (31%)
АКШ, n (%)	12 (13%)	5 (11%)	7 (16%)
Тест 6 мин ходьбы	245 \pm 22	240 \pm 21	251 \pm 24
Кол-во дней госпитализации	61,8 \pm 6,2	62,1 \pm 8,7	61,5 \pm 4,1

Диуретики, n (%)	81 (90%)	40 (89%)	41 (90%)
Ингибиторы АПФ, n (%)	80 (89%)	41 (90%)	39 (88%)
β-блокаторы, n (%)	82 (91%)	41 (90%)	41 (91%)
Дигоксин, n (%)	31 (34%)	16 (36%)	15 (34%)
Варфарин, n (%)	45(100%)	45(100%)	45(100%)
Аспирин, n (%)	28 (31%)	14(31%)	14(31%)
Плавикс, n (%)	28 (31%)	14(31%)	14(31%)
CHADS VASC	4±1,5	4±1,25	4±1,75

Таблица 1. Общая характеристика пациентов. Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО – конечный диастолический объём; КСО- конечный систолический объём ; NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по нью-йоркской классификации; QRS – продолжительность комплекса QRS; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; Ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента; CHADS VASC – шкала оценки рисков тромбоэмболических событий.

Гипотеза: У пациентов с ХСН и постоянной ФП бивентрикулярная стимуляция с созданием АВ блокады превосходит оптимальную фармакотерапию для контроля частоты сердечных сокращений в сочетании с бивентрикулярной стимуляцией в отношении снижения смертности, уменьшения симптомов сердечной недостаточности и улучшения клинических и функциональных показатели.

2.2 Дизайн исследования:

Проспективное, рандомизированное (1:1).

Первичная конечная точка (комбинированная):

Летальность, количество госпитализаций по поводу прогрессирования сердечной недостаточности, количество тромбоэмболических осложнений.

Вторичные конечные точки:

- Динамика клинических и функциональных показателей
- Предикторы неэффективности ресинхронизирующей терапии
- Оценка влияния оптимизации бивентрикулярных устройств при помощи тканевой доплерографии на количество респондеров после ресинхронизирующей терапии

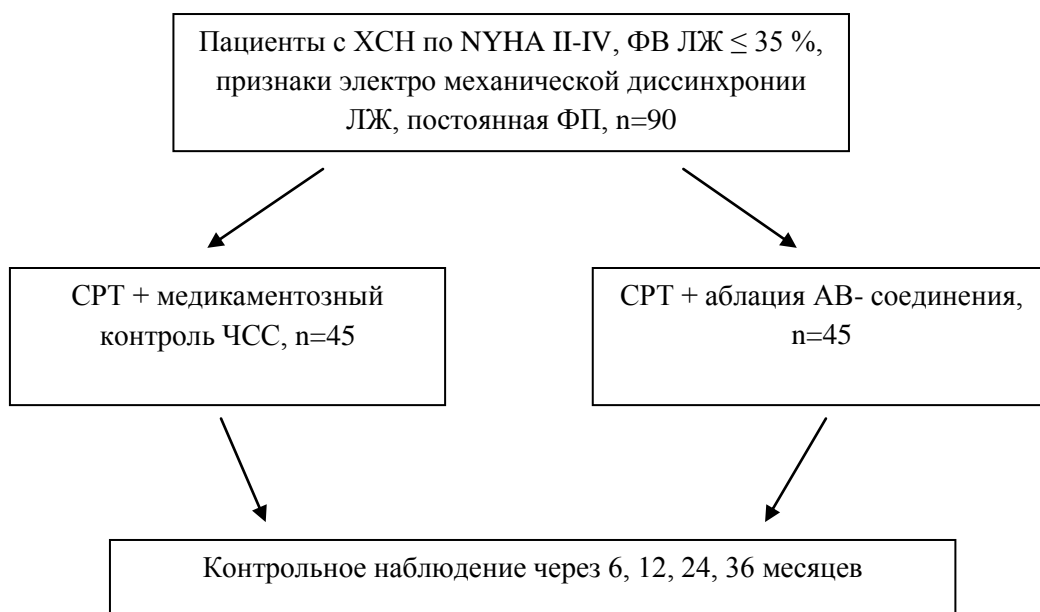


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Критерии включения:

1. Хроническая сердечная недостаточность II-IV функциональный класс по New-York Heart Association (NYHA), (IV класс - Амбулаторные пациенты, у которых не было госпитализаций по поводу сердечной недостаточности за 6 месяцев до включения в исследование).

2. Хроническая (постоянная) фибрилляция предсердий с медикаментозной стратегией контроля частоты. Хроническая (постоянная) ФП определялась как ФП продолжительностью более 12 месяцев, неэффективность любой кардиоверсии или она не проводилась.
3. Фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$,
4. Блокада левой ножки пучка Гиса с шириной комплекса QRS ≥ 120 мс или признаки механической диссинхронии по данным доплерографии.

ЭХО-кардиографическими признаками желудочковой диссинхронии являются (один или несколько критериев):

- 1) Межжелудочковая механическая задержка (IVMD) > 40 мс;
- 2) Пресистолическая аортальная задержка (APT; время от начала QRS до изгнания крови на аортальном клапане) > 140 мс;
- 3) Разнонаправленное движение двух и более сегментов левого желудочка по данным методики «tissue tracking»;
- 4) Наличие западывания в локальной систоле сегментов ЛЖ более 400 мс от начала R-зубца по методике «tissue synchronization imaging» (TSI).

Критерии исключения

1. Крайне тяжёлое состояние пациента по кардиальной патологии (отёк лёгких, ТЭЛА, острая стадия инфаркта миокарда и др.), которое не поддаётся медикаментозной коррекции;
2. Некомпенсированные нарушения гемодинамики (состояние аритмогенного шока, острая сосудистая недостаточность и т.д.);
3. Обострение хронической или появление острой экстракардиальной

патологии, которая не приводит к усугублению брадиаритмии. Например, острый аппендицит, острый панкреатит, язва 12-перстной кишки;

4. Крайне тяжёлое состояние пациента по экстракардиальной патологии с прогнозируемой выживаемостью менее 6 мес. Например, онкопатология с множественными метастазами.

Методы обследования:

Первичное обследование включало в себя оценку клинического статуса с определением классов стенокардии по CCS и СН по NYHA, стандартные лабораторные анализы, 6-минутный тест ходьбы, 12-канальная ЭКГ, ЭХОКГ в сочетании с доплерографией, 24-часовое Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) для оценки желудочковых аритмий и коронарную ангиографию. Клиническая и лабораторная оценка пациентов выполнялась через 6, 12, 24, 36, месяцев от начала исследования (Таб.2).

Таблица 2

	исходно	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца	36 месяцев
Осмотр	*	*	*	*	*
История болезни	*	*	*	*	*
ЭКГ	*	*	*	*	*
ФК СН по NYHA	*	*	*	*	*
ФК стенокардии по CCS	*	*	*	*	*
Стандартные лабораторные анализы	*				
Тест 6-минутной ходьбы	*	*	*	*	*
ЭхоКГ + Допплерография	*	*	*	*	*
ХМЭКГ	*	*	*	*	*
Коронарография	*				
Программирование систем СРТ#		*	*	*	*

Таблица 2. Методы и сроки обследования пациентов.

Эхокардиография и тканевая доплерография.

Исследования проводились с помощью имеющегося эхокардиографического оборудования (VIVID 7D, GE Vingmed Ultrasound). Глобальная функция ЛЖ оценивалась путем измерения конечного диастолического (КДО) и конечного систолического (КСО) объемов ЛЖ и ФВЛЖ с использованием модифицированного метода Симпсона.

1. Механическая межжелудочковая задержка измерялась как разница между задержкой времени выброса в аорту и легочную артерию от начала QRS до начала аортального и легочного доплеровских графиков скорости. Задержка в 40 мс и более является маркером межжелудочковой диссинхронии.

2. Задержка выброса в аорту измерялась как время в миллисекундах (мс) от начала зубца Q(R) на ЭКГ до начала систолического потока в аорту. Задержка выброса в аорту, превышающая 140 мс, считалась патологической.

3. Tissue Tracking imaging (TT) – оценка проводилась из верхушечного доступа из 4-х, 2-х и 5-ти камерной позиций шкалой из различных цветов. Наличие инверсии двух и более сегментов являлось признаком внутрижелудочковой диссинхронии .

4. Tissue synchronization imaging (TSI) – проводилось измерение временных интервалов от R-ЭКГ до пика систолических сегментарных скоростей (мс) – Time-to-peak Systolic Velocity. Сегменты, кодируемые красным цветом, соответствовали задержке более 300 мс и являлись признаками задержки продольного внутрижелудочкового сокращения. Разница между сегментами противоположных стенок более 100 мс была признаком внутрижелудочковой диссинхронии.

Оптимизация параметров бивентрикулярных кардиостимуляторов

При отсутствии эхокардиографического ответа и сохранении признаков

диссинхронии по данным доплерографии через 6 месяцев после имплантации бивентрикулярных кардиостимуляторов осуществлялась их оптимизация с помощью подборки оптимальной VV задержки. Оптимизация VV задержки проводилось с интервалом 4 мс и тестировалась в диапазоне от 4 до 40 мс, при этом ЛЖ активировался первым.

2.3 Имплантация ресинхронизирующих устройств.

Эндокардиальная методика имплантации

Процедура имплантации ЭКС включает четыре последовательных этапа: подготовительный, имплантация электрода (или электродов), имплантация ЭКС, заключительный этап. Анестезиологическое обеспечение данных процедур состояло из местной анестезии и использования наркотических или ненаркотических анальгетиков в\в. Пациент находился в сознании. Создание хирургического доступа к венозному сосуду для проведения электрода проводится под местной анестезией раствором новокаина (0.5% - 50-150 мл). Проводилась местная инфильтрационная анестезия кожи, подкожно-жировой клетчатки и поверхностных грудных мышц в левой подключичной области. (Рис.2)



Рисунок 2. Обезболивание левой подключичной области.

У пациентов-левшей для сохранения их качества жизни имплантация осуществлялась в правой подключичной области. У пациентов с аллергическими реакциями на новокаин анестезия проводилась раствором лидокаина (2%). Последовательно проводилось рассечение кожи параллельно ключице и затем подкожно-жировой клетчатки до поверхности большой грудной мышцы (Рис.3).

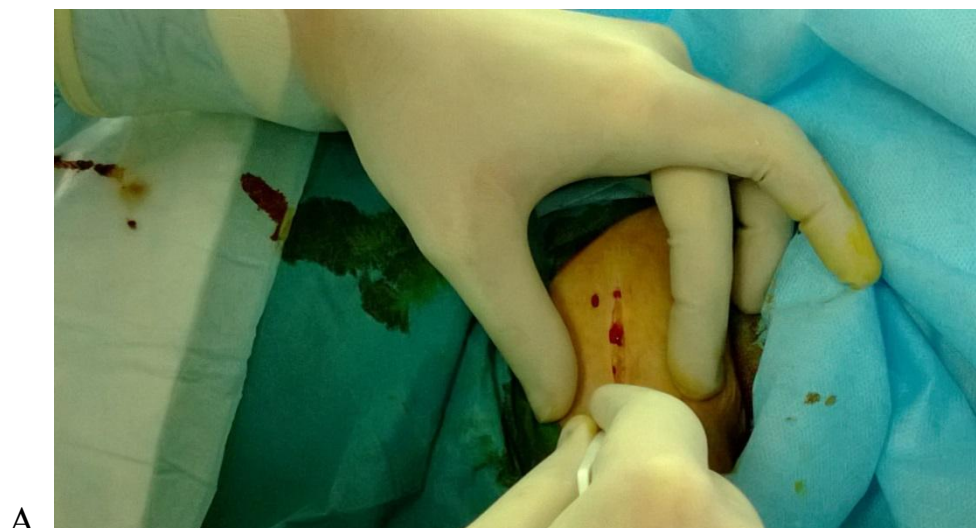


Рисунок 3. А.Выполнение разреза в левой подключичной области. Б. Готовый разрез.

Тупым расслоением тканей формировалось подкожное ложе электрокардиостимулятора с гемостазом ложа (Рис. 4).



Рисунок 4. Формирование ложа.

Далее из раны пунктировалась подключичная вена (Рис. 5).



Рисунок 5. Пункция подключичной вены.

Через систему интродьюсера проводился электрод. Количество электродов определялось типом ЭКС и группой рандомизации (Рис. 6).

Под рентгеноскопическим контролем в трёх проекциях (передняя прямая, левая косая и правая косая), предсердный электрод с пассивной фиксацией устанавливался в ушко правого предсердия. Предсердный электрод с активной фиксацией фиксировался либо в ушко ПП, либо в область



Рисунок 6. Проводники в подключичной вене.

межпредсердной перегородки или свободной стенки правого предсердия. Правожелудочковый электрод с пассивной фиксацией устанавливался в верхушку правого желудочка или в область межжелудочковой перегородки или передней стенки правого желудочка. Процесс активной фиксации осуществляется по рентгенанатомическим критериям (Рис 7).



Рисунок 7. Установка предсердного и желудочкового электродов.

Левожелудочковый электрод устанавливался в задние или задне-боковые ветви коронарного синуса при помощи специальной системы

доставки. (Рис 8). Предварительно производилось контрастирование коронарного синуса (Рис 9).

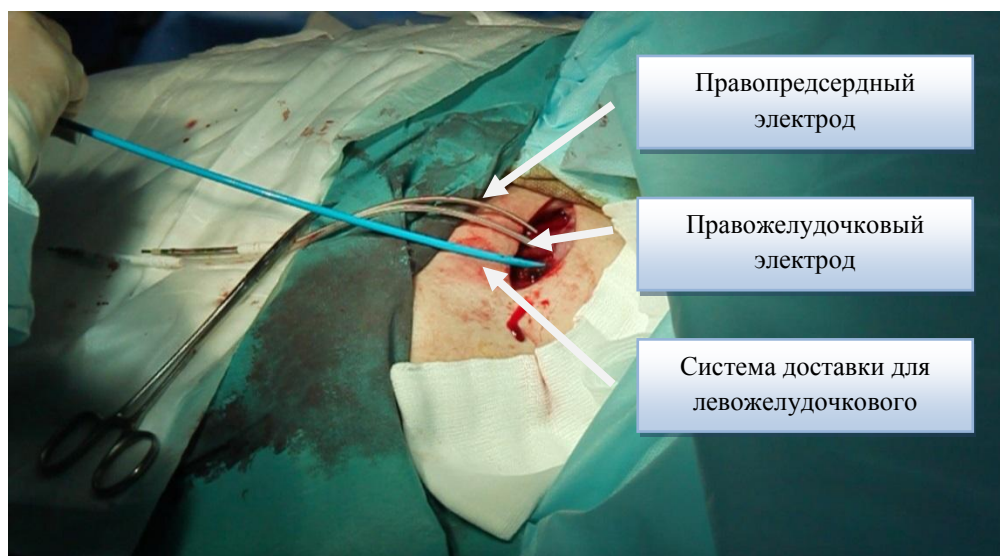
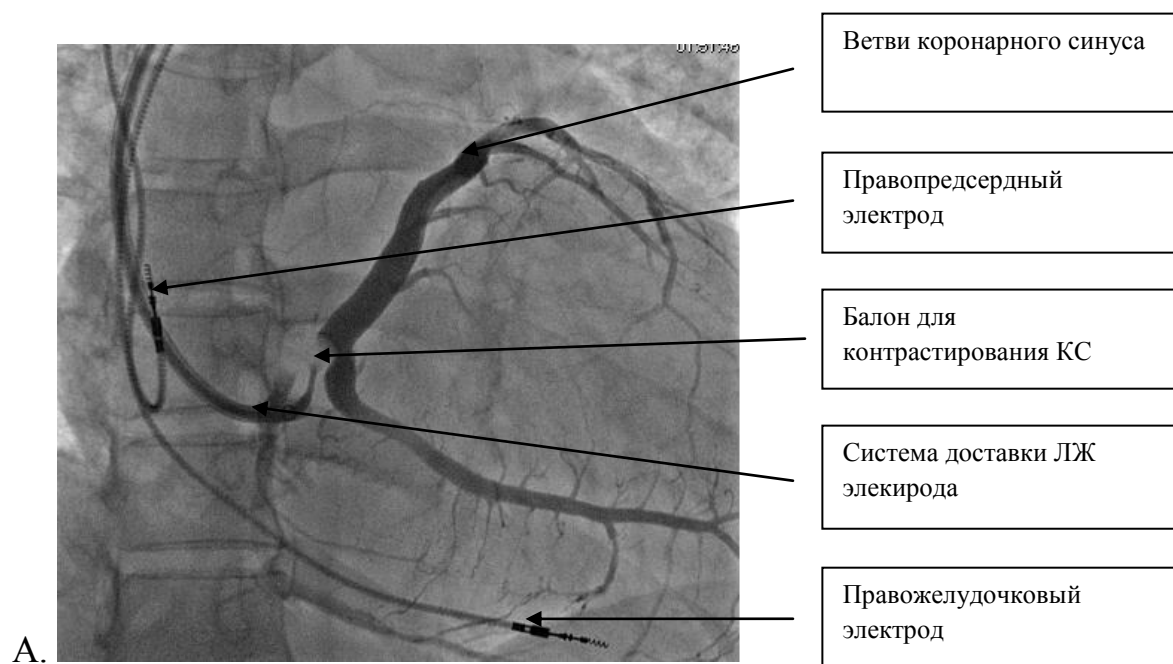


Рисунок 8. Проведение системы доставки для левожелудочкового электрода.



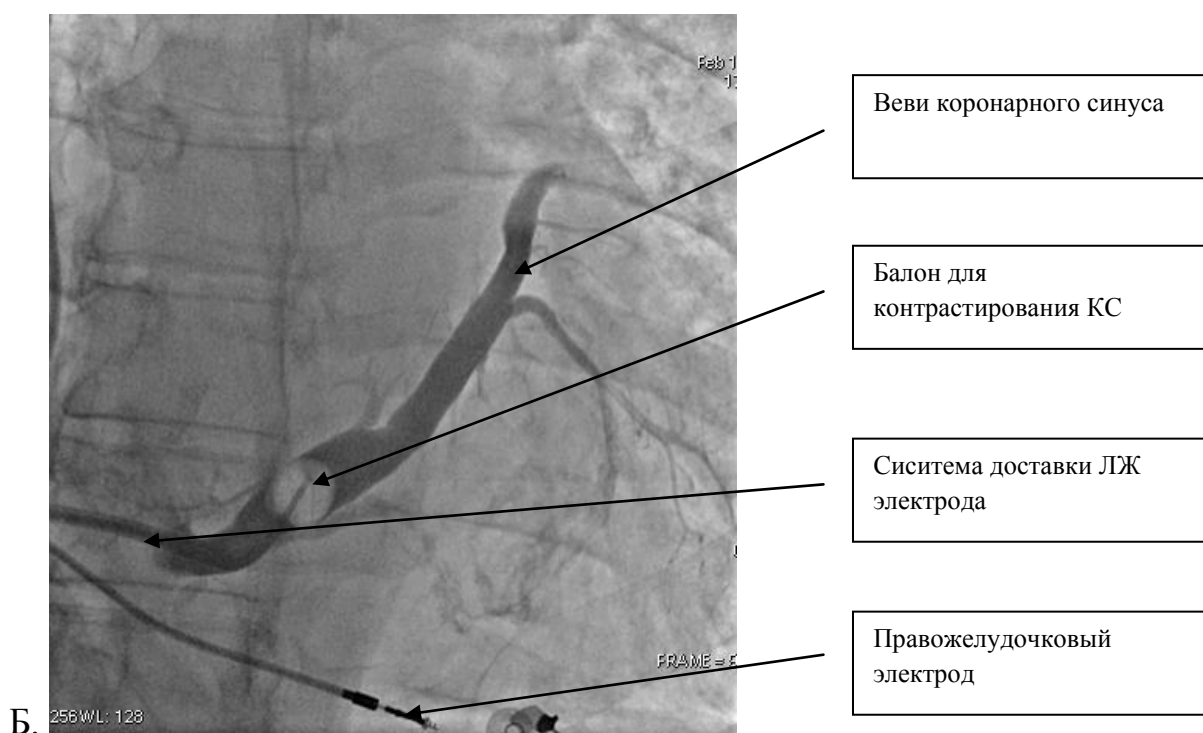


Рисунок 9. Контрастирование коронарного синуса. А. Правая косая проекция. Б. Левая косая проекция.

Для оценки адекватности положения электродов проводилось измерение амплитуды внутрисердечного потенциала, порога электрической стимуляции и электродного импеданса. Измерение осуществлялось с помощью анализатора. Оптимальным считалось положение электрода, когда перечисленные выше характеристики полностью соответствуют требованиям завода-изготовителя данных электродов.

Каждый электрод фиксировался к мягким тканям ниже места пункции, после чего коммутируется с электрокардиостимулятором и фиксировался винтами коннекторной части (Рис. 10).

Аппарат погружался в ложе. Эффективность работы аппарата оценивалось по поверхностной электрокардиограмме. Вневенная часть электродов укладывалась в виде петель под корпусом аппарата.

Далее проводилось послойное ушивание раны. В ложе оставлялся дренаж через ушитую рану или контрапертуру (предпочтительно). После

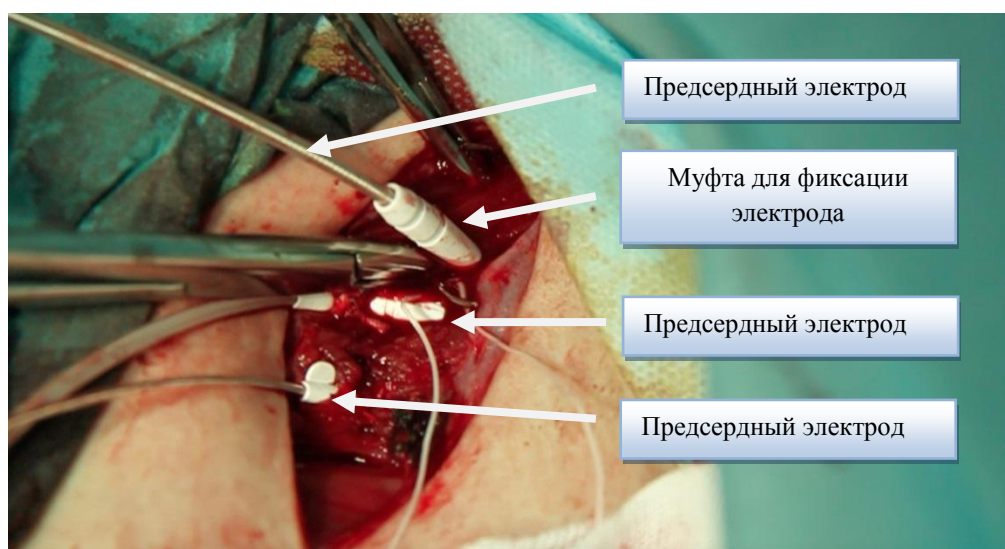
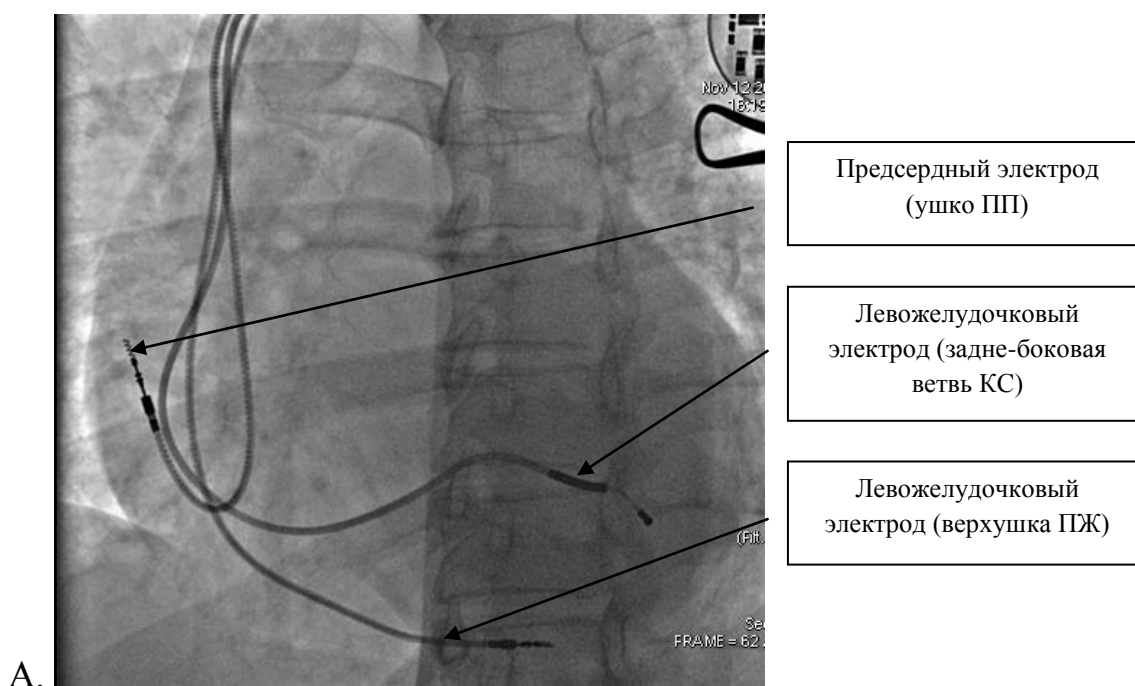


Рисунок 10. Фиксация электродов.

ушивания проводился рентгенологический контроль позиции электродов (Рис. 11).



А. Миокардиальная методика имплантации.

Была выполнена при невозможности имплантировать левожелудочковый электрод трансвенозным способом.

Анестезиологическое пособие обеспечивалось интубационным наркозом.

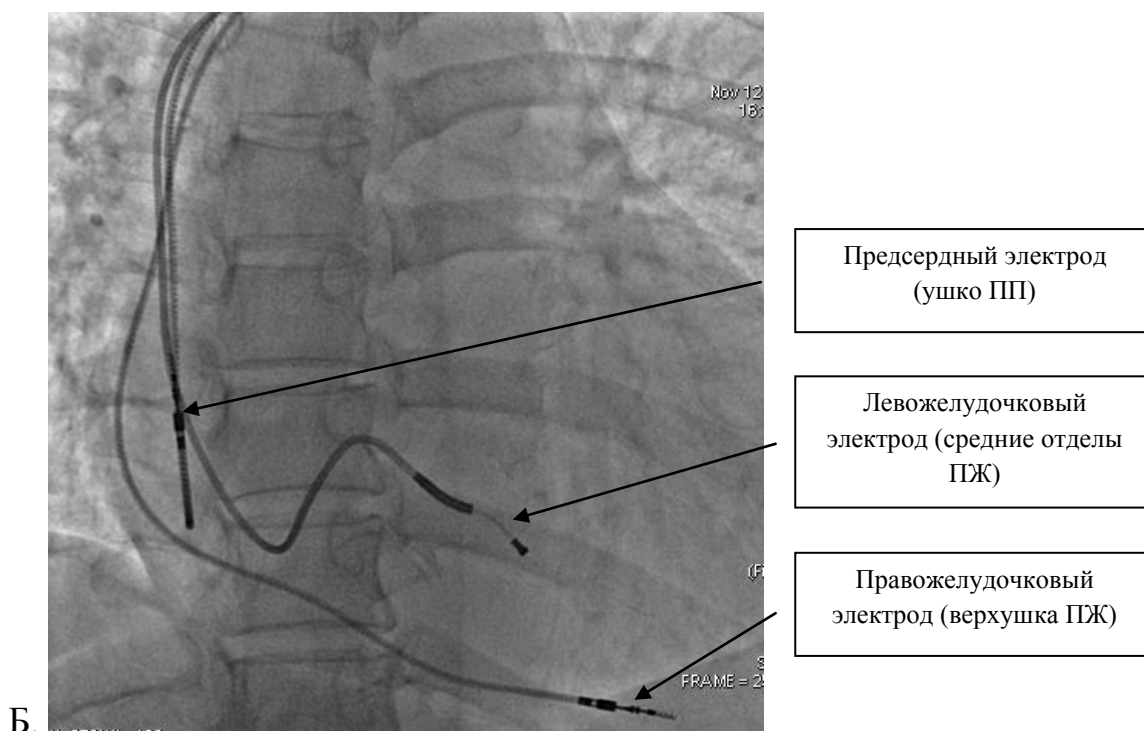


Рисунок 11. Конечная позиция электродов. А. Левая косая проекция. Б. Правая косая проекция.

Создание хирургического доступа к сердцу осуществлялось путём левосторонней боковой торакотомии. Размер доступа составлял 8 – 10 см. Перикард вскрывался и брался на держалки. При оценке эпикардиальной поверхности сердца выбиралось место для фиксации площадок эпикардиальных электродов. Оптимальная область соответствовала следующим условиям:

- Отсутствие жировой ткани;
- Отсутствие фибрина;
- Отсутствие гематомы;
- Отсутствие кардиотомного рубца;
- Отсутствие постинфарктного рубца;
- Отсутствие ветвей коронарных артерий или вен;
- Отсутствие перикардиальных спаек.

Левожелудочковый электрод фиксировался на задне-боковую поверхность левого желудочка. Отдельными швами производится подшивание площадок эпикардального электрода. Для оценки адекватности положения электродов проводилось измерение амплитуды внутрисердечного потенциала, порога электрической стимуляции и электродного импеданса. Измерение осуществлялось с помощью анализатора. Оптимальным считалось положение электрода, когда перечисленные выше характеристики полностью соответствовали требованиям завода-изготовителя данных электродов (Рис. 12).

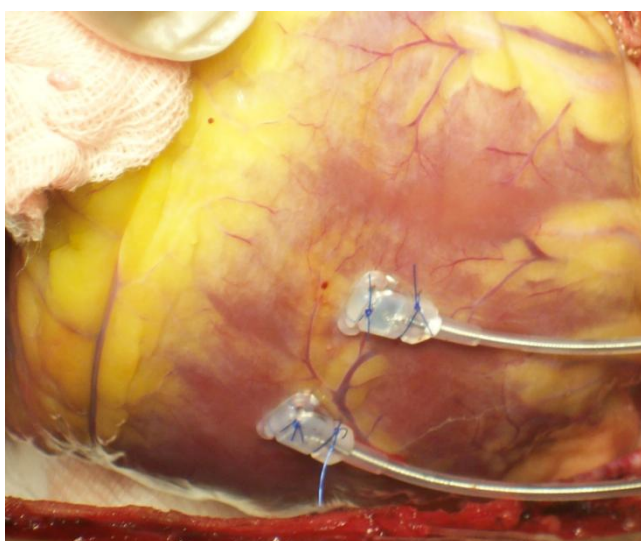


Рисунок 12. Миокардиальный электрод к левому желудочку.

В полости перикарда для каждого электрода формировалась петля. Отдельными швами электрод фиксировался на протяжении к мягким тканям.

Проксимальные концы электродов были выведены через 2 или 3 межреберье в сформированное ложе для ЭКС в левой подключичной области и соединены с системой СРТ. Каждый электрод фиксировался к аппарату винтами коннекторной части. Аппарат погружался в ложе. Эффективность работы аппарата оценивалась по поверхностной электрокардиограмме. Вне перикардиальная часть электродов укладывается в виде петель под корпусом аппарата.

Далее проводилось послойное ушивание раны над областью аппарата и торакотомной раны. В ложе оставлялся дренаж через ушитую рану или контрапертуру (предпочтительно). Через контрапертуры проводились дренажи в плевральную полость.

Радиочастотная абляция АВ-соединения.

Проводилась путём пункции бедренной вены и установки интродьюсера. Далее, орошаемый аблационный электрод под рентгенологическим контролем позиционировался на септальную часть фиброзного кольца трикуспидального клапана, в проекцию пучка Гиса. На эндограмме находился спайк пучка Гиса, с максимально длинным Н-V интервалом. Воздействием радиочастотной энергии с параметрами 45°C, 45 Вт достигалось разрушение атрио-вентрикулярного соединения с возникновением полной АВ-блокады и включением электрокардиостимулятора с запрограммированной частотой. В течение 20 минут после воздействия производилось динамическое наблюдение для подтверждения сохранения полной АВ блокады. Далее, под рентгенологическим контролем аблационный электрод удалялся из полости сердца и далее из бедренной вены удалялся интродьюссер. На место пункции накладывалась асептическая повязка.

2.4 Методы статистической обработки.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистического пакета «STATA Statistics. Версия 12.1». Расчет объема выборки проводился со значением $\alpha < 0.05$ и мощностью 80%. (разница 20% для достижения комбинированной первичной конечной точки). Количественные величины были сопоставлены с помощью оценочных систем для повторяющихся измерений (ANOVA, Т-тест или тест Wilcoxon-Mann-Whitney для ранговых величин). Качественные величины были сравнены с помощью χ^2 или точного критерия Фишера. Многофакторный регрессионный анализ использовался для выявления независимых

предикторов всех причин смертности, госпитализаций, тромбоэмболических осложнений. Для оценки первичной конечной точки использовался лог-ранговый критерий (log-rank test) и выражалась графически по методу Kaplan-Meier. Статистически достоверным считалось значение p менее 0,05.

Протокол всех исследований был одобрен локальным этическим комитетом и все пациенты подписали добровольное информированное согласие для участия в исследованиях.

Глава 3

Сравнение ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и постоянной фибрилляцией предсердий при медикаментозном контроле частоты сердечных сокращений и выполнением атрио-вентрикулярной блокады.

3.1 Интраоперационные данные

Всем пациентам была произведена имплантация бивентрикулярных электрокардиостимуляторов. У 64 (71%) пациентов потребовалась имплантация ресинхронизирующего устройства с функцией дефибриллятора (CRT-D, InSync III Protect, MedtronicInc., USA). Из них 37 (58%) пациента были с ишемической СН, а 27 (42%) с ДКМП. Показаниями для CRT-D явились клиническая смерть в анамнезе (ишемическая СН: n = 6, ДКМП: n = 5) и устойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии (ишемическая СН: n = 31, ДКМП: n = 22). Остальным пациентам (n = 36; 29%) имплантировалось устройство без функции дефибриллятора (CRT-P, InSyncIII, MedtronicInc., USA).

Первой группе пациентов (CPT + медикаментозное лечение ХСН + медикаментозный контроль ЧСС; n=45) выполнялась имплантация ресинхронизирующего устройства с установкой электродов к правому предсердию, правому желудочку и левому желудочку. Предсердные электроды были имплантированы в ушко правого предсердия у 32(71%) пациентов или в боковую стенку правого предсердия у 13 (29%) пациентов. Во второй группе (CPT + медикаментозное лечение ХСН + абляция АВ - соединения; n=45) в связи с выполнением атрио-вентрикулярной блокады, имплантировались бивентрикулярные аппараты с установкой электродов к правому и левому желудочку.

В первой группе пациентов, правожелудочковые электроды были имплантированы в верхушку правого желудочка у 39 (91%) пациентов или в

базальные отделы правого желудочка у 6 (9%) пациентов по сравнению с 35 (77,8%) и 10 (22,2%) пациентами во второй группе, соответственно ($p=0,68$ для верхушки ПЖ и $0,27$ для базальных отделов ПЖ). Большинство электродов к левому желудочку было имплантировано в боковую $n=22$ (24%) и задне-боковую ветвь $n=25$ (28%) коронарного синуса. Распределение левожелудочковых электродов по группам представлено в таблице 3. Только у двух пациентов (2%) левожелудочковый электрод был имплантирован в верхушку левого желудочка. Распределение левожелудочковых электродов по ветвям коронарного синуса представлено на рисунке 13.

Таблица 3

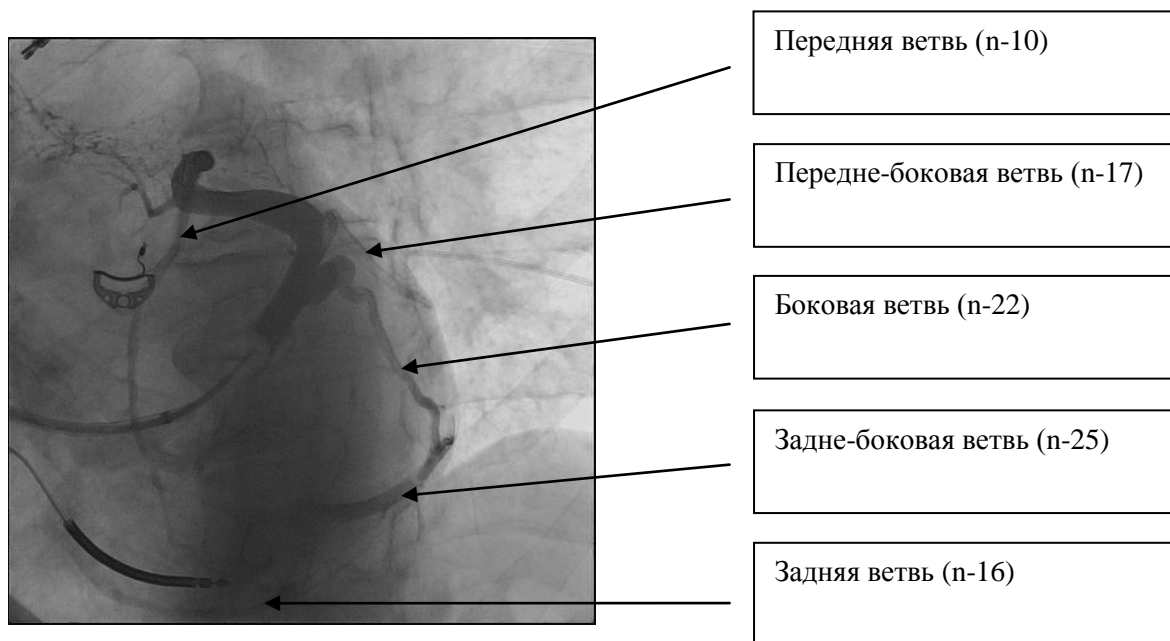
Ветви КС	Группа I(n=45)	Группа II(n=45)	P
Распределение электродов по короткой оси сердца			
Передняя ветвь	4	6	0,78
Передне-боковая ветвь	9	8	0,81
Боковая ветвь	10	12	0,74
Задне-боковая ветвь	14	11	0,68
Задняя ветвь	7	9	0,88
Распределение электродов по длинной оси сердца			
Базальные отделы	12	15	0,67
Средние отделы	30	31	0,85
Верхушечные отделы	1	1	1

Таблица 3. Распределение левожелудочковых электродов по группам.

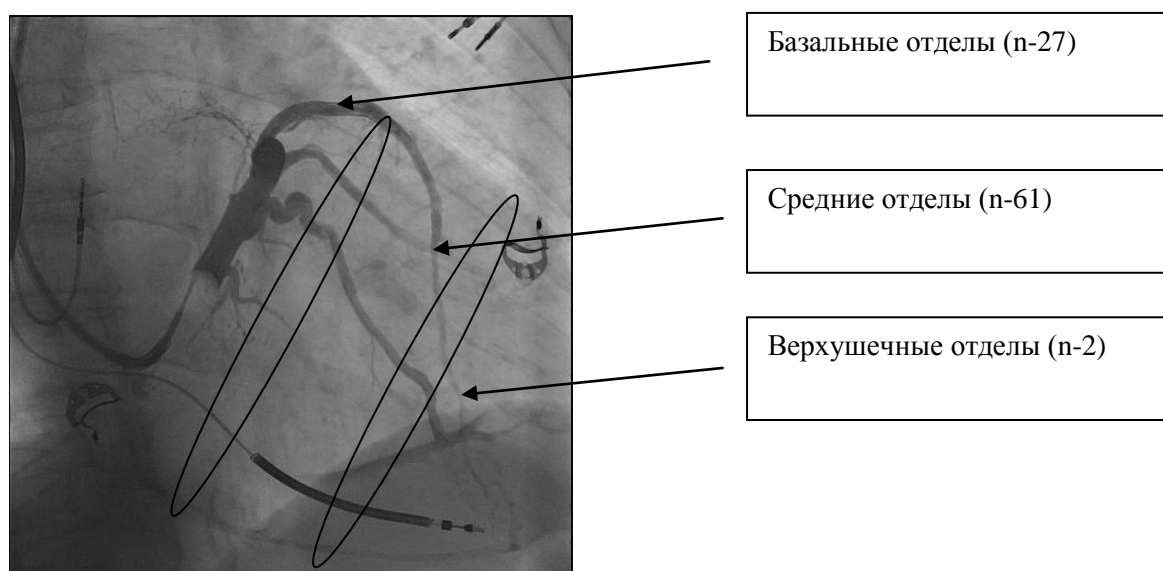
Примечание: группа I - СРТ + медикаментозное лечение ХСН + медикаментозный контроль ЧСС, группа II - СРТ+ медикаментозное лечение

ХСН + абляция АВ - соединения;

В зависимости от диаметра оптимальной ветви коронарного синуса, использовались различные левожелудочковые электроды: у 69 (77%) пациентов – Attain OTW bipolar (Medtronic, USA), у 12 (13%) – Attain OTW unipolar (Medtronic, USA), 6 (7%) – Starfix (Medtronic, USA).



А. Левая косая проекция



Б. Правая косая проекция

Рисунок 13. Распределение левожелудочковых электродов по ветвям коронарного синуса.

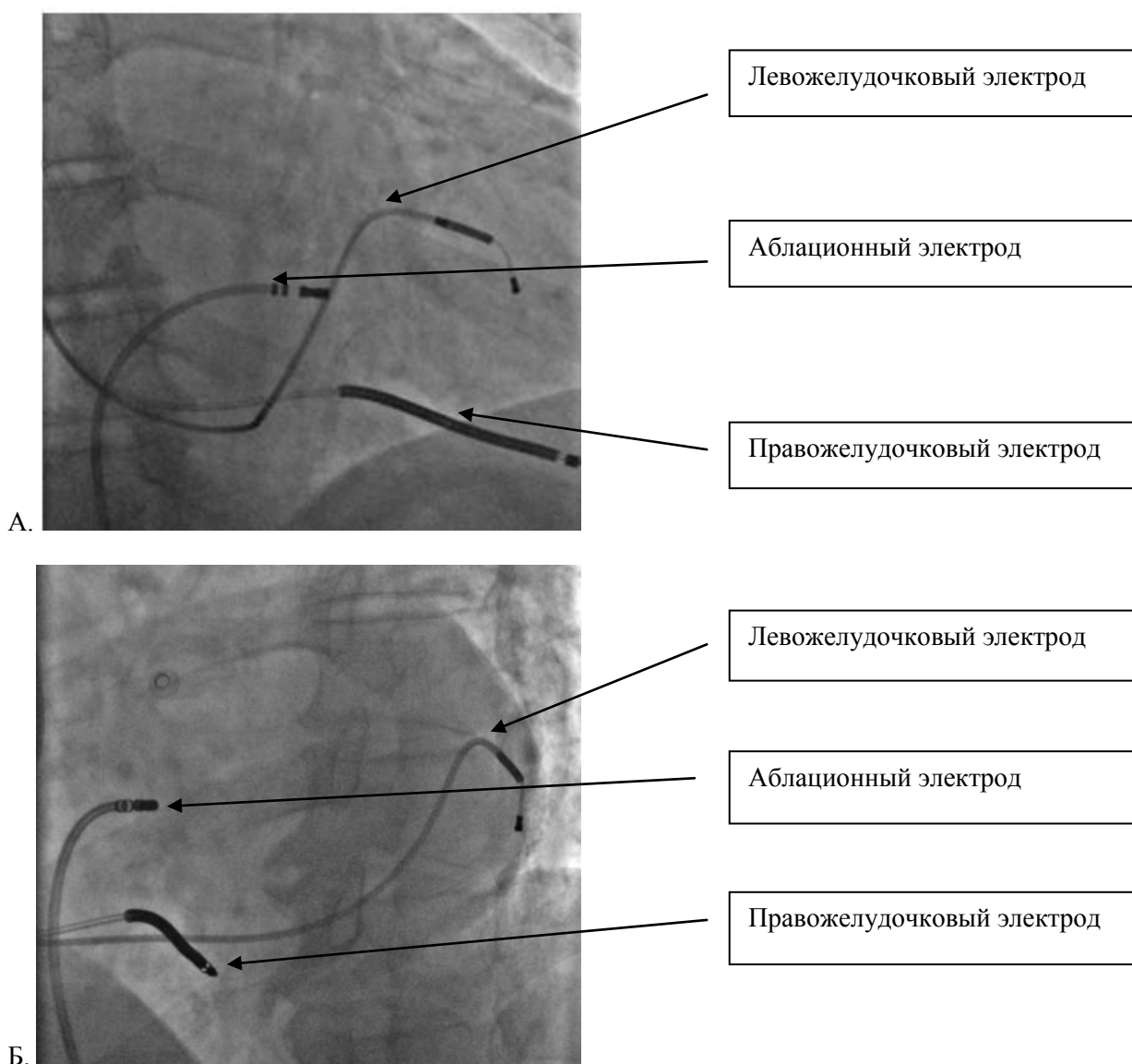


Рисунок 14. Абляция атрио-вентрикулярного соединения. А-правая косая проекция; Б-левая косая проекция.

В группе пациентов с созданием АВ - блокады (n=45) выполнялась радиочастотная абляция атрио-вентрикулярного соединения (Рис. 14). Доступом через правую бедренную вену орошаемый аблационный электрод под рентгенологическим контролем позиционировался на септальную часть фиброзного кольца трикуспидального клапана, в проекцию пучка Гиса. На эндограмме находился спайк пучка Гиса, с максимально длинным Н-V

интервалом (Рис. 15). Воздействием радиочастотной энергии с параметрами 45°C, 45 Вт достигалось разрушение атрио-вентрикулярного соединения с возникновением полной АВ - блокады и включением электрокардиостимулятора с запрограммированной частотой. В течение 20 минут после воздействия производилось динамическое наблюдение для подтверждения сохранения полной АВ блокады.

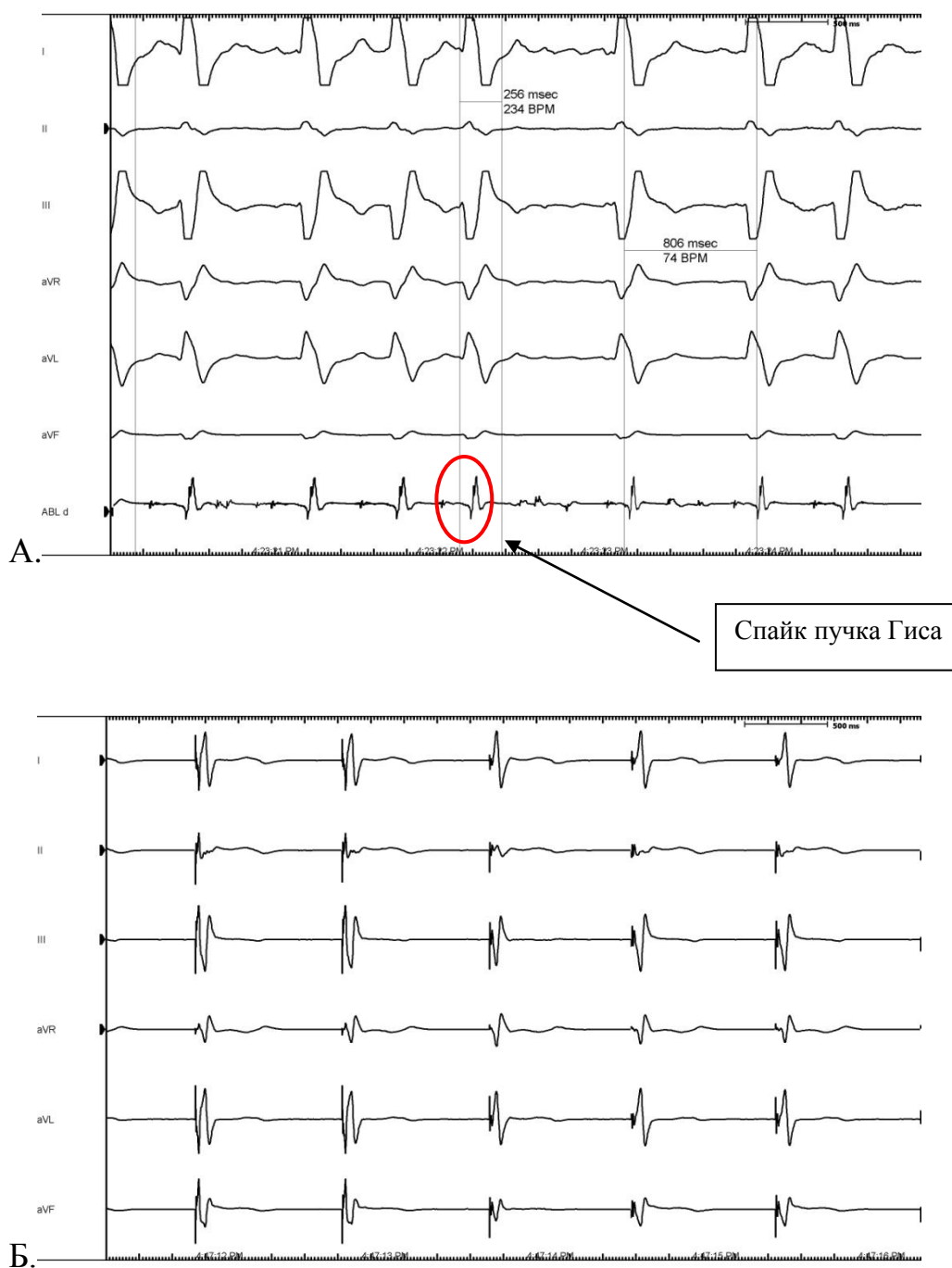


Рисунок 15. ЭКГ и эндограмма во время абляции АВ - соединения. А-

исходно; Б - возникновение АВ - блокады и включение ЭКС с запрограммированной частотой.

Среднее время процедуры имплантации ресинхронизирующего устройства в первой группе составило $135,1 \pm 11,9$ минут в сравнении с $133,3 \pm 11,6$ минут во второй группе ($p=0,78$). Среднее время рентгеноскопии впервой группе (СРТ + медикаментозный контроль ЧСС) составило $22,2 \pm 4,7$ минут, в сравнении с $24,8 \pm 3,8$ минутами во второй группе (СРТ + АВ - блокада; $p=0,7$). Среднее время аблации в группе СРТ + АВ - блокада составило $4,1 \pm 2,3$ минуты.

У 3 пациентов (3%) не удалось имплантировать левожелудочковый электрод трансвенозным способом (2 пациентам из первой группы и одному из второй группы). Причинами этого явились высокий порог стимуляции у нестабильное положение электрода с повышенным риск его дислокации и отсутствие подходящих ветвей коронарного синуса.

Всем этим пациентам была выполнена левосторонняя - боковая торакотомия и имплантирован эпикардальный электрод Capsure-Epi (MedtronicInc., USA) на задне-боковую стенку левого желудочка (Рис. 16). Вторым этапом через несколько дней этим пациентам в условиях рентгеноперационной была выполнена аблация АВ - соединения.

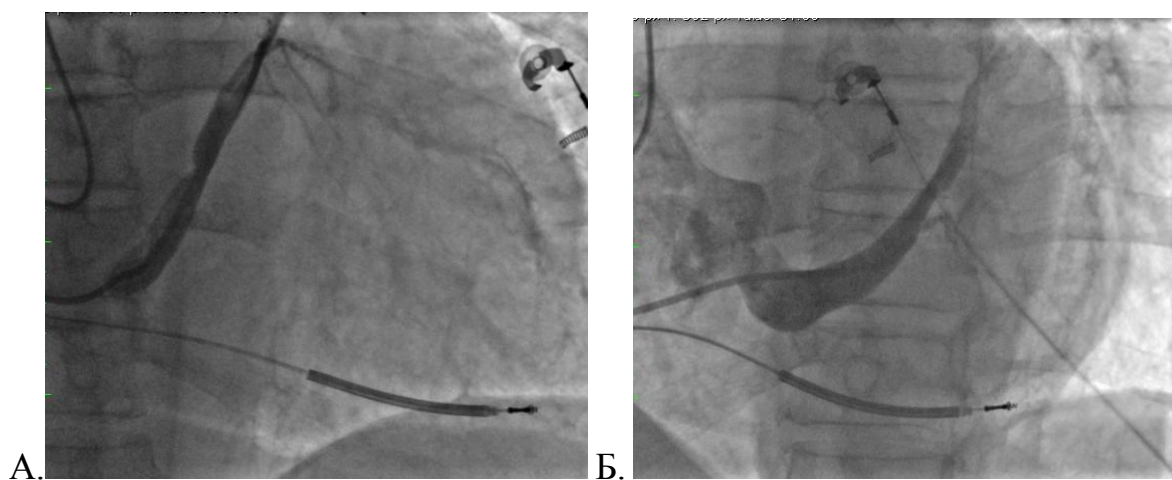


Рисунок 16. Контрастирование коронарного синуса. Контрастирование

основного ствола и отсутствие ветвей. А – правая косая проекция; Б – левая косая проекция.

В таблице 4 представлены интраоперационные значения и значения отдаленного периода наблюдения порогов стимуляции, чувствительности и импеданса для правого желудочка, левого желудочка и правого предсердия.

Таблица 4

Параметры	Исходно		24мес		36мес		Р*
	Группа I (n – 45)	Группа II (n – 45)	Группа I (n – 36)	Группа II (n – 39)	Группа I (n – 33)	Группа II (n – 37)	
Порог стим ПП (В)	-	-	-	-	-	-	-
Чувствительность ПП (мВ)	1,2±0,2	-	1,0±0,2#	-	1,1±0,2#	-	-
Импеданс ПП (Ом)	641±126	-	639±140 #	-	640±138 #	-	-
Порог стим ПЖ (В)	0,5±0,1	0,5±0,2	0,8±0,1	0,8±0,2#	0,8±0,1	0,8±0,1#	0,81
Чувствительность ПЖ (мВ)	10±4	-	10±3#	-	10±3#	-	-
Импеданс ПЖ (Ом)	623±115	629±127	633±134	630±122 #	631±130	629±125 #	0,84
Порог стим ЛЖ (В)	1,1±0,2	0,8±0,1	1,3±0,2	0,8±0,2#	1,3±0,2	0,8±0,1#	0,79
Чувствительность ЛЖ (мВ)	8±4	-	7±3#	-	7±3#	-	-
Импеданс ЛЖ (Ом)	678±119	679±131	692±128	681±117 #	692±130	682±127 #	0,76

Таблица 4: Сравнительная характеристика порогов стимуляции, чувствительности и импеданса для правого желудочка, левого желудочка и правого предсердия у пациентов с ФП. Примечание: I группа – СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа – СРТ + абляция АВ – соединения. Р*- оценивает разницу между группами в течении времени. # Р> 0,05 по сравнению с исходными значениями и группой СРТ + медикаментозный контроль ЧСС.

Непосредственно после завершения операции все пациенты были

переведены в общую палату.

Осложнения раннего послеоперационного периода.

В раннем послеоперационном периоде наблюдались следующие виды осложнений. У одного пациентов группы СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП (2%) на следующий день после имплантации развился левосторонний пневмоторакс, что потребовало установки дренажа в плевральную полость. Так же, в этой группе в двух случаях (5%) наблюдались дислокации одного из эндокардиальных электродов (левожелудочковый, $n = 1$; правожелудочковый, $n = 1$. Все электроды были успешно репозиционированы.

В группе пациентов СРТ + выполнение АВ – блокады в одном случае (2%) проводилось раннее повторное вмешательства по поводу стимуляции диафрагмального нерва предсердным электродом, что потребовало его репозиционирование. В дальнейшем у всех пациентов параметры чувствительности и пороги стимуляции оставались стабильными во время всего периода наблюдения. Не было выявлено ни одного случая блока выхода. У одного пациента данной группы (2%) было отмечено нарастание порогов стимуляции для ЛЖ до 3,2 мВ к 12 месяцу после операции. При контрольной рентгеноскопии – дислокации электрода не выявлено. В дальнейшем отмечено снижение порогов стимуляции до 1,5 мВ.

В группе пациентов СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП среднее время нахождения пациентов в стационаре составило $5,9 \pm 2,5$ дней, в сравнении с $6,5 \pm 3,4$ дней в группе пациентов СРТ + выполнение АВ – блокады ($p=0,54$).

3.2 Результаты 12-месячного периода наблюдения

Первичная конечная точка (комбинированная):

Смертность

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП, 3 пациента (6,6%) умерли от сердечных причин в течение первых шести месяцев после операции. В данной структуре смертности: в одном случае (33%) причиной смерти явилась внезапная сердечная смерть, в одном случае (33%) острый инфаркт миокарда, еще в одном случае (33%) – прогрессирующая сердечная недостаточность. В течении следующих 6-ти месяцев умерло еще 3 (6,6%) пациента. В данной структуре смертности: в одном случае (33%) – острый инфаркт миокарда, в двух случаях (66%) – прогрессирующая сердечная недостаточность. Таким образом, смертность за 12-ти месячный период наблюдения в группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП 13,3% (6 пациентов).

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии и создание АВ – блокады два пациента (4,4%) умерли от сердечных причин в течение первых пяти месяцев после операции. В данной структуре смертности: в одном случае (50%) причиной смерти явилась внезапная сердечная смерть, в одном случае (50%) – прогрессирующая сердечная недостаточность. К годовому повторному исследованию умерло еще 2 (4,4%) пациента. В данной структуре смертности: оба пациента умерли от прогрессирования сердечной недостаточности. Таким образом, смертность за 12-ти месячный период наблюдения в группе пациентов после ресинхронизирующей терапии и созданием АВ – блокады составила 8,8% (4 пациента; $p=0,53$ между группами).

Количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП, количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН в первые 6 месяцев после оперативного вмешательства составило 10 (8 пациентов;

17,8%), в последующие 6 месяцев -12 (10 пациентов; 22,2%). 2 пациентов (4,4%) дважды были госпитализированы в стационар за период наблюдения 12 месяцев. Таким образом, общее количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН за 12-ти месячный период наблюдения у данной группы пациентов составило 22 (18 пациентов; 40%).

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии и созданием АВ – блокады, количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН в первые 6 месяцев после оперативного вмешательства составило 10 (9 пациентов; 20%), в последующие 6 месяцев -3 (3 пациента; 6,7%). 1 пациент (2,2%) дважды был госпитализирован в стационар за период наблюдения 12 месяцев. Таким образом, общее количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН за 12-ти месячный период наблюдения у данной группы пациентов составило 13 (12 пациентов; 26,7%; $p=0,07$ между группами).

Количество тромбоэмболических осложнений

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП, у 2 (4,4%) пациентов произошли тромбоэмболические осложнения за период наблюдения 12 месяцев (через 5 и 7 месяцев после оперативного вмешательства). В свою очередь, у одного (2,2%) пациента из группы ресинхронизирующей терапии с созданием АВ – блокады произошло тромбоэмболическое событие через 2 месяца после оперативного вмешательства ($p=0,56$).

Таким образом, комбинированная первичная конечная точка (смертность, количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН, количество тромбоэмболических осложнений) за период наблюдения 12 месяцев была достигнута у 30 (66,6%) и 18 (40%) пациентов из группы ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП по сравнению с пациентами из группы

ресинхронизирующей терапии с созданием АВ – блокады, соответственно (log-rank test; $p=0,032$; Рис.17).

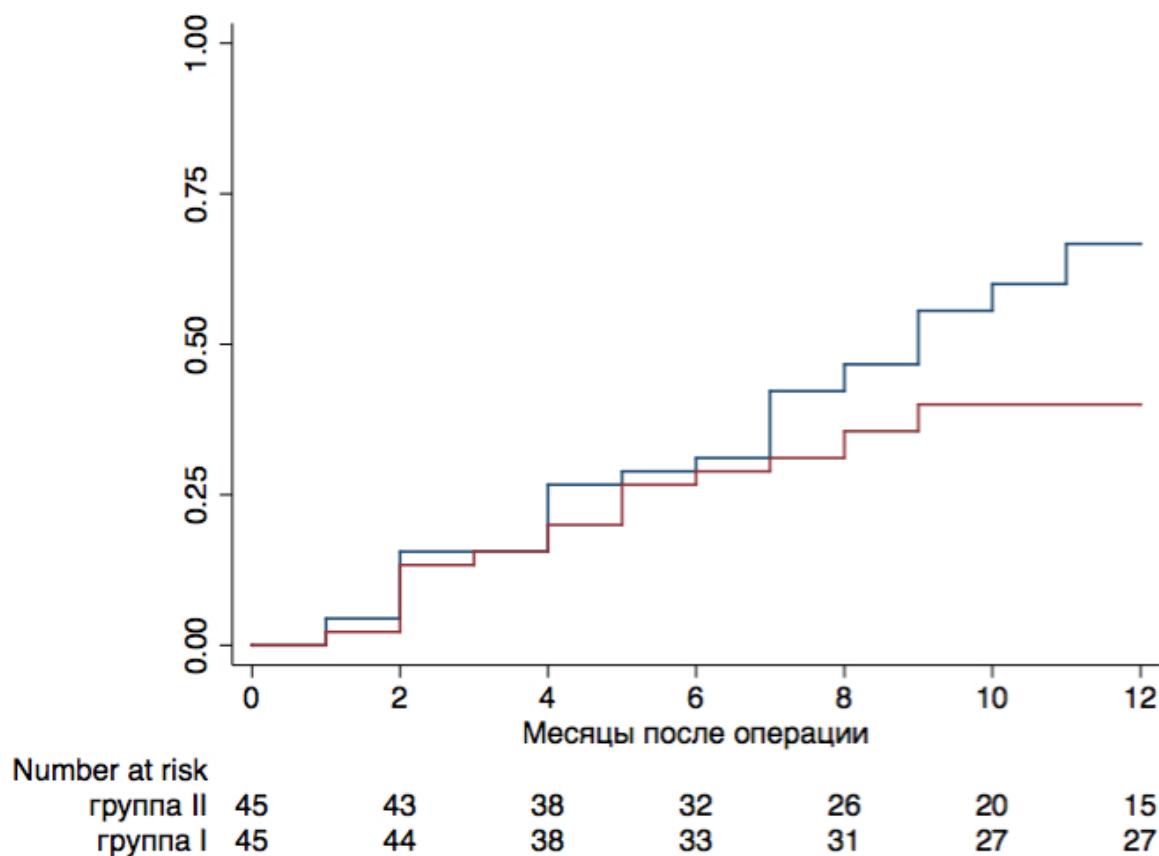


Рисунок 17. Смертность, количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН, количество тромбоэмболических осложнений за 12-ти месячный период наблюдения у пациентов двух групп (первичная конечная точка; log-rank test; $p=0,032$). Примечание: I группа – СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа – СРТ + абляция АВ соединения.

Вторичные конечные точки

Динамика клинических и функциональных показателей

В обеих группах отмечалось значительное снижение ФК СН по NYHA по сравнению с исходными значениями ($p<0,05$). Так, количество пациентов с IV ФК по NYHA в группе ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП за 12-ти месячный период наблюдения снизилось с 11 (13%) до 3 (4%) по сравнению с

дооперационными значениями ($p=0,02$).

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии и созданием АВ – блокады наблюдалась схожая тенденция. Количество пациентов с IV ФК по NYHA за 12-ти месячный период наблюдения снизилось с 7 (8%) до 1 (2,2%) по сравнению с дооперационными значениями ($p = 0,029$). При сравнении между группами, улучшение ФК было более выражено в группе пациентов с CPT + абляция АВ соединения (Таб.5).

В конце 12-ти месячного периода наблюдения средняя дистанция при тесте 6-минутной ходьбы у пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП увеличилось на 29% по сравнению с дооперационными значениями и составила 240 ± 21 метров и 302 ± 11 метра, соответственно ($p = 0,009$), в группе ресинхронизирующей терапии с созданием АВ – блокады на 32% в сравнении с предоперационными значениями – 251 ± 24 метра и 331 ± 16 метров, соответственно ($p = 0,01$) и в группе ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП по сравнению с ресинхронизирующей терапией с созданием АВ – блокады (302 ± 11 метра и 331 ± 16 метров, соответственно; $p=0,04$).

Таблица 5

Параметры	группа I (n=42/39)	группа II (n=43/41)	Значение p*
6 месяцев п/о			
Нетизменений, n (%)	5 (11,9)	8 (18,6)	P=0,02
Улучшение на один ФК, n (%)	29(69)	9 (20,9)	
Улучшение на два ФК класса, n (%)	5 (11,9)	25 (58)	
Ухудшение на один ФК, n (%)	3 (7)	1 (2,3)	
12 месяцев п/о			
Нетизменений, n (%)	4 (10,3)	2 (4,9)	p<0,001
Улучшение на один ФК, n (%)	27 (69,2)	8 (19,5)	
Улучшение на два ФК класса, n (%)	2 (5,1)	32 (78)	
Ухудшение на один ФК, n (%)	6 (15,4)	1 (2,6)	

Таблица 5. Изменение ФК СН по NYHA у пациентов обеих групп в течение периода наблюдения 12 месяцев. Примечание: I группа - СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа - СРТ + абляция АВ соединения; * значение p рассчитано с помощью критерия Манна-Уитни по сравнению с группой I. Дробно (42/39 и 43/41) представлено количество пациентов в группах за период 6 и 12 месяцев, соответственно.

Динамика функциональных показателей

Средняя фракция выброса левого желудочка через 12 месяцев после оперативного лечения в группе ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП увеличилась с $28,2 \pm 7,1\%$ до $35,6 \pm 6,3\%$ ($p=0,03$), у группы пациентов после ресинхронизирующей терапии с созданием АВ - блокады с $29,5 \pm 4,2\%$ до $40,3 \pm 6,3\%$. ($p=0,01$; Таб.6).

Таблица 6

Параметры	До операции		6 месяцев		12 месяцев		P*
	Группа I (n - 45)	Группа II (n - 45)	Группа I (n - 42)	Группа II (n - 43)	Группа I (n - 39)	Группа II (n - 41)	
ФВ, %	$28,2 \pm 7,1$	$29,5 \pm 4,2$	$33,2 \pm 6,3\#$	$39,2 \pm 7,3$	$35,6 \pm 6,3\#$	$40,3 \pm 6,1$	0,04
КСО, мл	$131,1 \pm 17,6$	$136,3 \pm 18,1$	$122,1 \pm 15,5\#$	$120,1 \pm 17,1$	$119,2 \pm 14,3$	$114,5 \pm 13,6^*$	0,04
КДО, мл	$211,1 \pm 18,4$	$223,1 \pm 18,9$	$207,1 \pm 16,9$	$203,1 \pm 18,4$ #	$200,4 \pm 13,2$ #	$189,2 \pm 16,1^*$	0,03
Ширина QRS, мс	$143,2 \pm 12,4$	$159,3 \pm 11,2$	$109,2 \pm 15,4$	$100,2 \pm 13,7$	$102,1 \pm 12,2$ *‡	$97,5 \pm 11,3^*‡$	0,1
Тест 6-мин. ходьбы, м	240 ± 21	251 ± 24	$295 \pm 19\#$	$276 \pm 18\#$	$307 \pm 11\#$	$331 \pm 16^*$	0,04

Таблица 6. Динамика функциональных показателей у пациентов обеих групп в течение периода наблюдения 12 месяцев. Примечание: . Примечание: ФВ – фракция выброса левого желудочка; КДО – конечный диастолический объём; КСО - конечный систолический объём; QRS – продолжительность

комплекса QRS; I группа - СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа - СРТ + абляция АВ соединения. # $p < 0,05$ по сравнению с исходным; * $p < 0,01$ по сравнению с исходным; ‡ $p > 0,05$ между группами. Р* оценивает различия между I и II группами в течение времени.

Медикаментозная терапия

Всем пациентам в двух группах проводилась оптимальная медикаментозная терапия ХСН. За годовой период наблюдения достоверных различий в принимаемой терапии (β -блокаторы, диуретики, дигоксин, ингибиторы АПФ) не было. Все пациенты для профилактики тромбоэмболических осложнений принимали варфарин под контролем МНО. Часть пациентов в связи с наличием в анамнезе ИБС и ЧТКА со стентированием коронарных артерий принимали аспирин и плавикс. Таким образом можно предположить, что медикаментозная терапия не оказала влияния на результаты исследования.

Сравнительная оценка медикаментозной терапии у пациентов двух групп до оперативного вмешательства и через 6 и 12 месяцев после операции представлена в таблице 7.

Таблица 7

Параметры	До имплантации		6 месяцев		12 месяцев		Р
	Группа I (n - 45)	Группа II (n - 45)	Группа I (n - 42)	Группа II (n - 43)	Группа I (n - 39)	Группа II (n - 41)	
Диуретики, n (%)	40(89%)	41 (90%)	37(89%)	39 (90%)	35(89%)	37 (90%)	0,72
Ингибиторы АПФ, n (%)	41(90%)	39 (88%)	38(90%)	38 (88%)	35(90%)	36 (88%)	0,69
β -блокаторы, n (%)	41(90%)	41 (91%)	39(92%)	39 (91%)	36(92%)	37(91%)	0,81
Дигоксин, n (%)	16(36%)	-	13(31%)	-	12(31%)	-	-
Варфарин, n %	45(100%)	45(100%)	42(100%)	43(100%)	39(100%)	41(100%)	0,68
Аспирин, n %	14(31%)	14(31%)	13(31%)	13(30%)	12(31%)	13(31%)	0,78
Плавикс, n %	9 (20%)	8(18%)	8 (19%)	8 (19%)	7 (18%)	7 (17%)	0,83

Таблица 7. Сравнительная оценка медикаментозной терапии у пациентов двух групп до оперативного вмешательства и через 6 и 12 месяцев после операции. Примечание: I группа - СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа - СРТ + абляция АВ соединения. P* оценивает различия между I и II группами в течение времени.

У 2 (4,7%) пациентов с СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП вследствие безуспешного контроля частоты желудочковых сокращений и низкого процента бивентрикулярной стимуляции (ниже 50%), потребовалось проведение радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения. Среднее время до выполнения абляции составило $6,4 \pm 2,1$ месяца.

3.3 Отдаленные результаты

Первичная конечная точка (комбинированная):

Смертность

Отдаленный период наблюдения составил $42,4 \pm 7,1$ месяца. В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП, 6 пациентов (13,3%) умерли в период наблюдения от 12 до 36 месяцев. В период с 12 до 24 месяцев после операции умерло 4 пациента (8,9%). В данной структуре смертности в одном случае (25%) причиной смерти явилась внезапная сердечная смерть, в одном случае (25%) повторный инфаркт миокарда, в одном случае (25%) - прогрессирующая сердечная недостаточность, в одном случае (25%) – внесердечная причина. В течении следующих 6-ти месяцев умерло еще 2 (4,4%) пациента. Таким образом, смертность за период наблюдения 36 месяцев в группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП составила 26,6% (12 пациентов).

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии и создание АВ - блокады четыре пациента (8,9%) умерли в течение периода наблюдения от

12 до 24 месяцев. Таким образом, смертность за 36-ти месячный период наблюдения в данной группе составила 17,7% (8 пациентов; $p=0,35$ между группами). Структура смертности в течение всего периода наблюдения в двух группах представлено в таблице 7.

Количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП, количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН от 12 до 36 месяцев после оперативного вмешательства составило 2 (2 пациента; 4,4%). Таким образом, общее количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН за 36-ти месячный период наблюдения у данной группы пациентов составило 24 (20 пациентов; 53,4% от общего количества госпитализаций).

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии и созданием АВ - блокады, количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН в период от 12 до 36 месяцев после оперативного вмешательства составило 5 (5 пациентов; 11,1%). Таким образом, общее количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН за 36-ти месячный период наблюдения у данной группы пациентов составило 18 (17 пациентов; 40% от общего количества госпитализаций; $p=0,18$ между группами).

До имплантации ресинхронизирующих устройств в группе пациентов с медикаментозным контролем ЧСС при ФП, среднее количество дней госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности составляло $62,1 \pm 8,7$ дней в год. Через 36 месяцев после имплантации среднее количество дней госпитализации снизилось на 51% и составило $29,5 \pm 6,4$ ($P<0,001$). В свою очередь, В группе пациентов, которым была проведена ресинхронизирующая терапия с созданием АВ - блокады, среднее количество

дней, проведенных в медицинских учреждениях по поводу декомпенсации сердечной недостаточности снизилось на 60% в конце периода наблюдения по сравнению с дооперационными значениями (с $61,5 \pm 4,1$ до $19,7 \pm 3,8$ дней, соответственно; $P < 0,001$).

Количество тромбоэмболических осложнений

За период наблюдения от 12 до 36 месяцев не было зафиксировано ни одного тромбоэмболического осложнения у пациентов обеих групп.

Таким образом комбинированная первичная конечная точка (смертность, количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН, количество тромбоэмболических осложнений) за период наблюдения 36 месяцев была достигнута у 38 (84,4%) и 27 (60%) пациентов из группы ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП по сравнению с пациентами из группы ресинхронизирующей терапии с созданием АВ-блокады, соответственно (log-rank test; $p = 0,019$; рис.18).

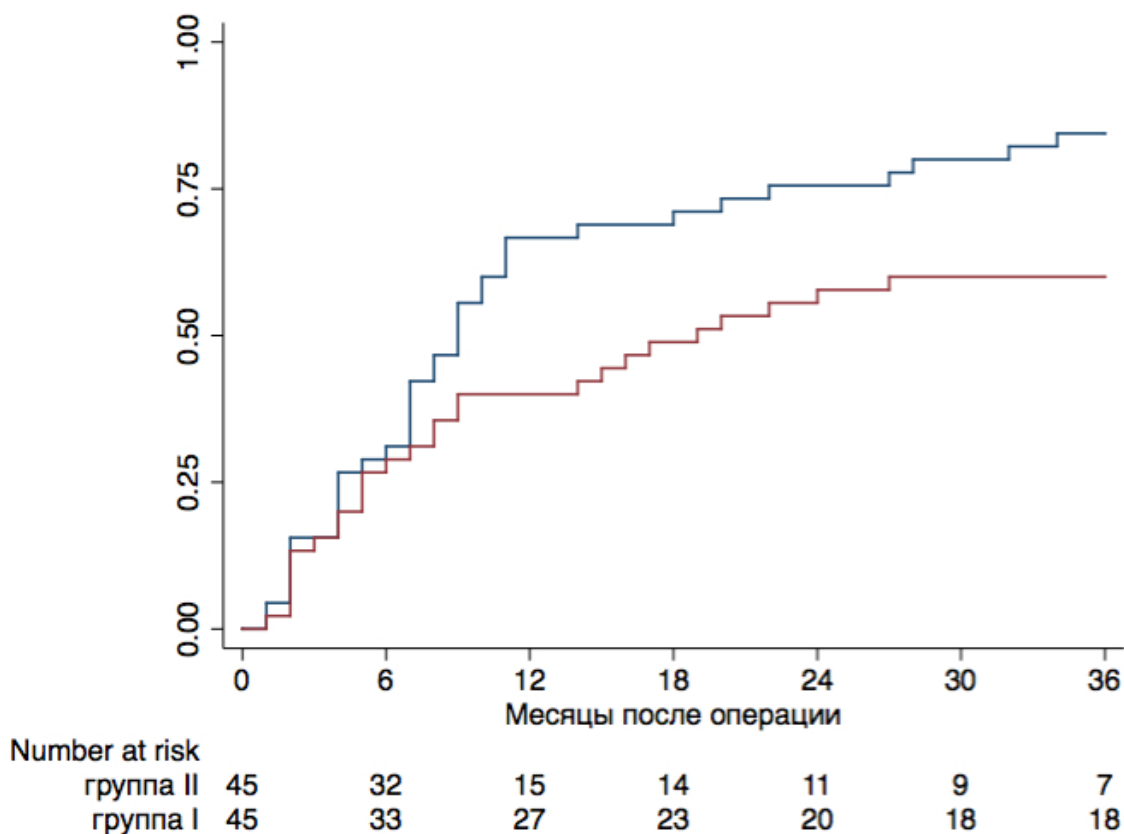


Рисунок 18. Смертность, количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН, количество тромбоэмболических осложнений за 36-ти месячный период наблюдения у пациентов двух групп (первичная конечная точка; log-rank test; $p=0,019$). Примечание: I группа - СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа - СРТ + абляция АВ соединения

Таблица 8

Причина смерти	Группа I (n= 12)	Группа II (n= 8)	p
Внезапная смерть, n (%)	2 (16,7)	1 (12,5)	0,5
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (25)	2 (25)	0,5
Смерть от прогрессирования СН, n (%)	5 (41,6)	3 (37,5)	0,35
Общая сердечно-сосудистая смерть, n (%)	10 (83,3)	6 (75)	0,2
Внесердечные причины смерти, n (%)	2 (16,7)	2 (25)	0,7

Таблица 8. Структура смертности у пациентов двух групп за весь период наблюдения. Процент рассчитан от количества смертельных исходов. Примечание: I группа - СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа - СРТ + абляция АВ - соединения

Вторичные конечные точки

Динамика клинических и функциональных показателей

В конце периода наблюдения, в обеих группах отмечалось значительное снижение ФК СН по NYHA по сравнению с исходными значениями ($p<0,05$). Так, количество пациентов со снижением ФК по NYHA на один и более в группе ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП за 36-ти месячный период наблюдения составило 22 (66,7%).

В группе ресинхронизирующей терапии с созданием АВ - блокады количество пациентов со снижением ФК по NYHA на один и более в конце периода наблюдения составило 35 (94,6%; $p=0,01$ по сравнению с I группой).

В конце 36-ти месячного периода наблюдения средняя дистанция при тесте 6-минутной ходьбы у пациентов после ресинхронизирующей терапии с

медикаментозным контролем ЧСС при ФП составила 309 ± 11 метра по сравнению с 240 ± 21 метров перед оперативным лечением ($p = 0,008$), в группе ресинхронизирующей терапии с созданием АВ - блокады - 374 ± 17 метров сравнении с 251 ± 24 метра до операции ($p < 0,001$) и в группе ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП по сравнению с ресинхронизирующей терапией с созданием АВ - блокады (309 ± 11 метра и 374 ± 17 метров, соответственно; $p = 0,02$; таблица 9).

Таблица 9

Параметры	группа I (n=35/33)	группа II (n=37/37)	Значение p*
24 месяца п/о			
Нетизменений, n (%)	7 (20)	1 (2,7)	P=<0,001
Улучшение на один ФК, n (%)	20 (57,1)	10 (27)	
Улучшение на два ФК класса, n (%)	5 (14,3)	25 (67,6)	
Ухудшение на один ФК, n (%)	3 (8,6)	1 (2,7)	
36 месяцев п/о			
Нетизменений, n (%)	9 (27,2)	2 (5,4)	p<0,001
Улучшение на один ФК, n (%)	20 (60,6)	12 (32,4)	
Улучшение на два ФК класса, n (%)	2 (6,1)	23 (62,2)	
Ухудшение на один ФК, n (%)	2 (6,1)	0 (0)	

Таблица 9. Изменение ФК СН по NYHA у пациентов обеих групп в течение периода наблюдения 36 месяцев. Примечание: I группа - СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа - СРТ + абляция АВ соединения; * значение p рассчитано с помощью критерия Манна-Уитни по сравнению с группой I. Дробно (35/33 и 37/37) представлено количество пациентов в группах за период 24 и 36 месяцев, соответственно.

Динамика функциональных показателей

Средняя фракция выброса левого желудочка через 36 месяцев после оперативного лечения в группе ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП увеличилась с $28,2 \pm 7,1\%$ до $43,7 \pm 4,2\%$ ($p = 0,008$), у группы пациентов после ресинхронизирующей

терапии с созданием АВ - блокады с $29,5 \pm 4,2\%$ до $48,1 \pm 4,4\%$. ($p = 0,002$; таблица 10).

Таблица 10

Параметры	До операции		24 месяца п/о		36 месяцев п/о		Р*
	Группа I (n - 45)	Группа II (n - 45)	Группа I (n - 35)	Группа II (n - 37)	Группа I (n - 33)	Группа II (n - 37)	
ФВ, %	$28,2 \pm 7,1$	$29,5 \pm 4,2$	$41,2 \pm 5,3\#$	$47,1 \pm 3,3$	$43,7 \pm 4,2\#$	$48,1 \pm 4,4$	0,03
КСО, мл	$131,1 \pm 17,6$	$136,3 \pm 18,1$	$115,2 \pm 13,7\#$	$110,1 \pm 12,3$	$113,8 \pm 14,6$	$108,3 \pm 11,7^*$	0,04
КДО, мл	$211,1 \pm 18,4$	$223,1 \pm 18,9$	$197,2 \pm 11,8$	$183,5 \pm 14,6\#$	$194,5 \pm 13,7\#$	$180,2 \pm 17,1^*$	0,03
Ширина QRS, мс	$143,2 \pm 12,4$	$159,3 \pm 11,2$	$101,5 \pm 13,1$	$97,1 \pm 12,3$	$100,5 \pm 13,1^{*\ddagger}$	$96,3 \pm 11,7^{*\ddagger}$	0,4
Тест 6-мин. ходьбы, м	240 ± 21	251 ± 24	$302 \pm 10\#$	$368 \pm 15\#$	$309 \pm 11\#$	$374 \pm 17^*$	0,01

Таблица 10. Динамика функциональных показателей у пациентов обеих групп в течение периода наблюдения 36 месяцев. Примечание: Примечание: ФВ – фракция выброса левого желудочка; КДО – конечный диастолический объём; КСО – конечный систолический объём; QRS – продолжительность комплекса QRS; I группа – СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа – СРТ + абляция АВ - соединения. $\#p < 0,05$ по сравнению с исходным; $*p < 0,01$ по сравнению с исходным; $\ddagger p > 0,05$ между группами. Р* оценивает различия между I и II группами в течение времени.

Медикаментозная терапия

Всем пациентам в двух группах проводилась оптимальная медикаментозная терапия ХСН. За данный период наблюдения достоверных различий в принимаемой терапии (β -блокаторы, диуретики, дигоксин, ингибиторы АПФ) не было. Все пациенты для профилактики тромбоэмболических осложнений принимали варфарин под контролем МНО.

Часть пациентов в связи с наличием в анамнезе ИБС и ЧТКА со стентированием коронарных артерий принимали аспирин и плавикс.

Достоверных различий в медикаментозной терапии за весь период наблюдения не выявлено. Таким образом можно предположить, что медикаментозная терапия не оказала влияния на результаты исследования.

Сравнительная оценка медикаментозной терапии у пациентов двух групп до оперативного вмешательства и через 24 и 36 месяцев после операции представлена в таблице 11.

Таблица 11

Параметры	Исходно		24 месяца		36 месяцев		Р
	Группа I (n - 45)	Группа II (n - 45)	Группа I (n - 35)	Группа II (n - 37)	Группа I (n - 33)	Группа II (n - 37)	
Диуретики, n (%)	40(89%)	41 (90%)	37(89%)	39 (90%)	35(89%)	37 (90%)	0,68
Ингибиторы АПФ, n (%)	41(90%)	39 (88%)	38(90%)	38 (88%)	35(90%)	36 (88%)	0,64
β-блокаторы, n (%)	41(90%)	41 (91%)	39(92%)	39 (91%)	36(92%)	37(91%)	0,8
Дигоксин, n (%)	16(36%)	-	13(31%)	-	12(31%)	-	-
Варфарин, n (%)	45(100%)	45(100%)	35(100%)	37(100%)	33(100%)	37(100%)	0,8
Аспирин, n (%)	14(31%)	14(31%)	11 (26%)	12 (28%)	10(26%)	11(27%)	0,5
Плавикс, n (%)	9 (20%)	8 (18%)	6 (17%)	7 (19%)	6 (18%)	7 (19%)	0,76

Таблица 11. Сравнительная оценка медикаментозной терапии у пациентов двух групп до оперативного вмешательства и через 24 и 36 месяцев после операции. Примечание: I группа - СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа - СРТ + абляция АВ - соединения. Р* оценивает различия между I и II группами в течение времени.

Клинический пример пациента с медикаментозным контролем ЧСС при ФП:

Пациент О., возраст 55 лет

Диагноз предоперационный: Фибрилляция предсердий, постоянная форма. Полная блокада ЛНПГ. Артериальная гипертензия 2 степени, осложненная форма. Риск 4. ХСН II А ст. III ФК. Пациентка поступила с жалобами на колющие, ноющие боли в области сердца без четкой связи с физической нагрузкой; одышка при физической нагрузке; периодически приступы удушья в положении лежа; подъемы АД до 160 мм рт. ст; приступы перебоев в работе сердца; повышенная слабость, утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам.

Принимаемые препараты: конкор, дигоксин, каптоприл и фуросемид в среднетерапевтических дозах. Варфарин под контролем МНО (2,5).

Инструментальные исследования при поступлении:

ЭКГ: ритм фибрилляция предсердий. ЧСС – 98 ударов в минуту. Эл. ось сердца влево. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. QRS – 130 мс.

Эхо-КГ: КДР-6,7см, КДО-219мл, КСО-185мл, УО-75мл, ФВ-22%,
Заключение: Дилатация левых отделов сердца, увеличена полость ПП. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена.

По данным тканевого доплера: Tissue Tracing, TSI признаки внутрижелудочковой диссинхронии. Тест 6 минутной ходьбы-260м.

Пациентке была выполнена имплантация бивентрикулярного электрокардиостимулятора "Insync III" (Medtronic, США). В ходе которой через систему интродьюсеров проведён электрод ATTAİN OTW, который под рентгеноскопическим контролем установлен в боковую ветвь коронарного синуса. Порог электрокардиостимуляции = 0,9В/0,5 мс. Операция прошла без осложнений. Время рентгеноскопии: 22,3 мин. Послеоперационный период протекал без осложнений. При контрольной рентгеноскопии - дислокации электродов не выявлено, параметры ЭКС стабильны. Пациент был выписан на 4 сутки после операции.

В течение последующего периода наблюдения у пациента отмечена

положительная динамика функциональных показателей ЛЖ, уменьшение признаков диссинхронии, а так же увеличение толерантности к физическим нагрузкам. При контрольном эхокардиографическом исследовании: КДО 180 мл, КСО 108 мл, ФВЛЖ 40%. QRS – 100 мс. При опросе устройства: 88% бивентрикулярной стимуляции.

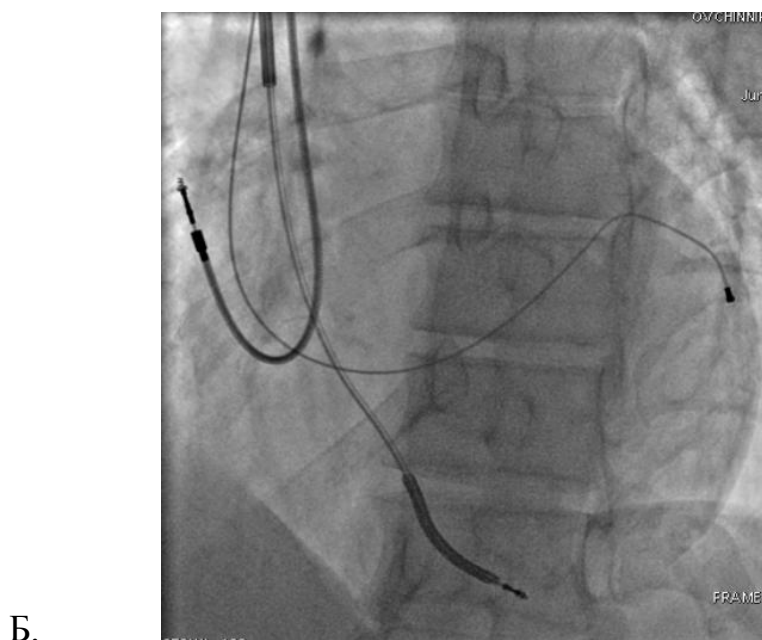
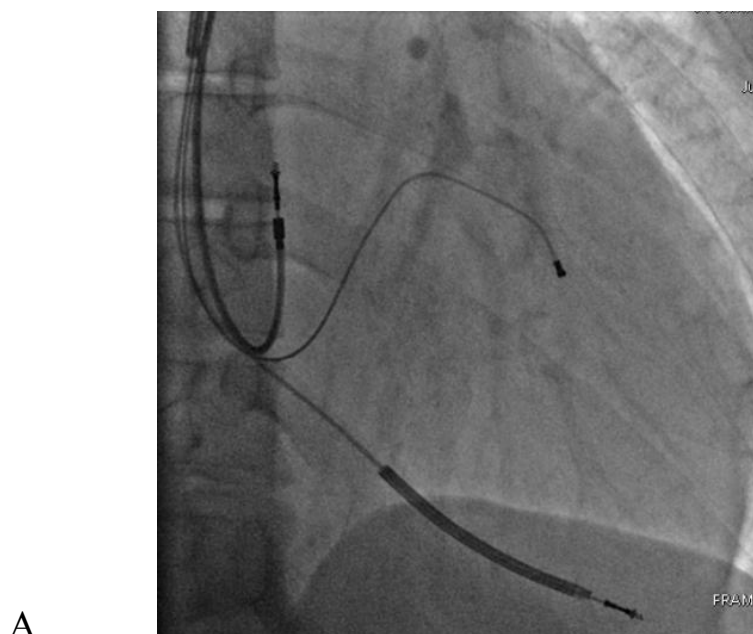
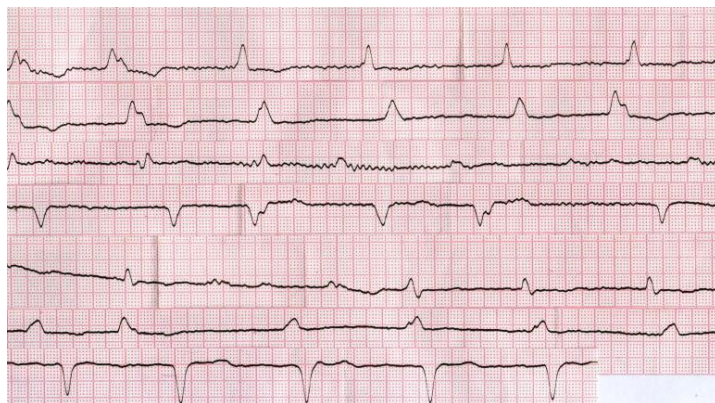


Рисунок 19. Окончательная позиция трех электродов (А - правая косая проекция; Б - левая косая проекция).

А.



Б.

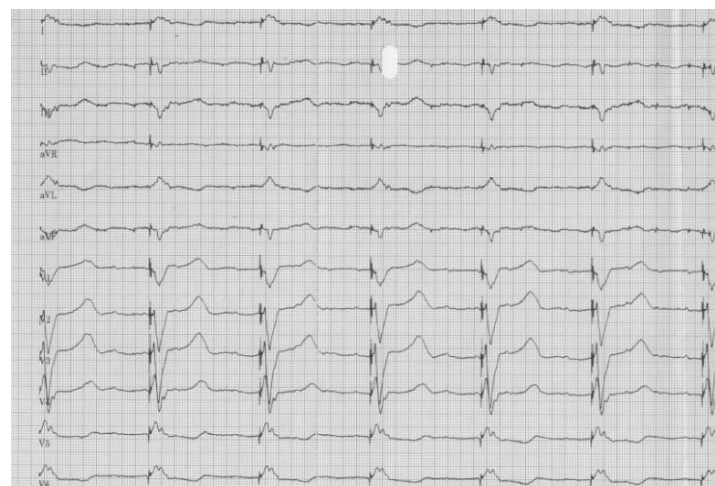
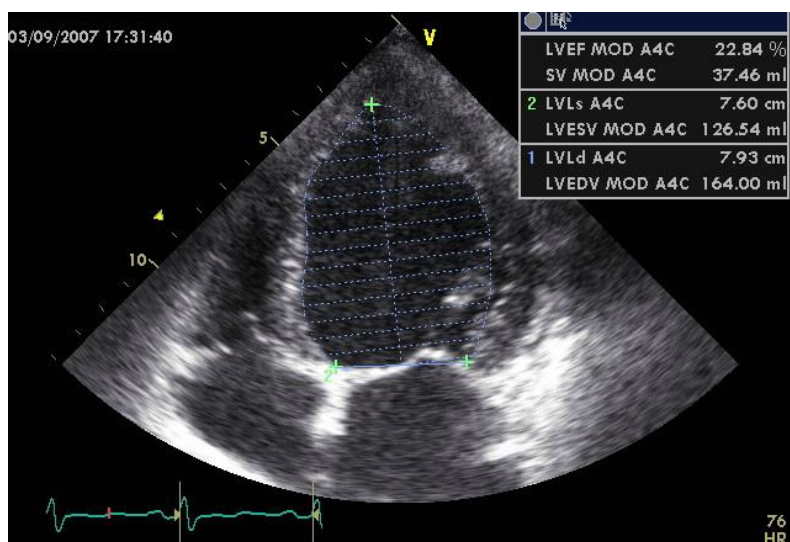
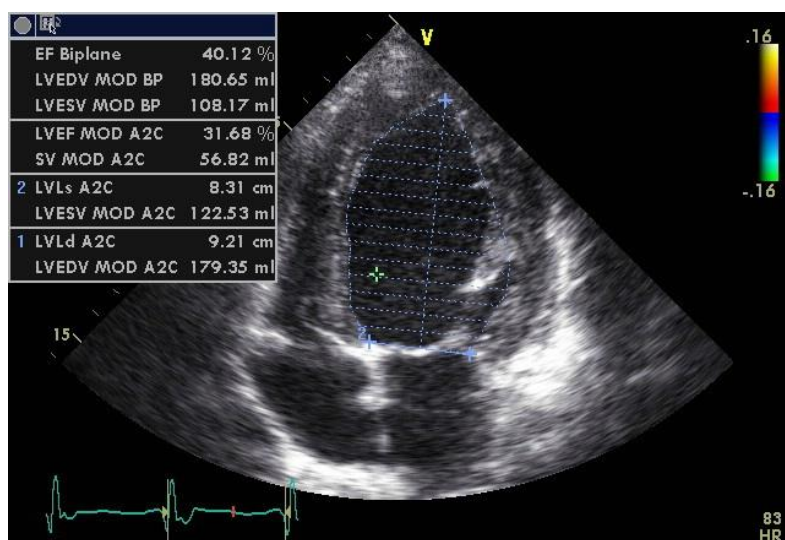


Рисунок 20. Электрокардиограмма пациента. А – исходно; Б – через 48 месяцев.

А.





Б.

Рисунок 21. Данные Эхо КГ первоначально (А) и через 60 месяцев после операции (Б).

Клинический пример пациента с выполнением АВ - блокады:

Пациент Ф, 65 лет. Поступила в клинику с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца: Стенокардия напряжения II функциональный класс. Ишемическая кардиомиопатия. Постоянная форма фибрилляции и трепетания предсердий, нормосистолический вариант. Полная блокада левой ножки п. Гиса. Желудочковая экстрасистолия (Lown II). ХСН 2Б стадии, ФК III (NYHA). С жалобами на одышку. Загрудинные боли. Снижение толерантности к физической нагрузке. Повышение АД до 160 мм.рт.ст.

Принимаемые препараты: престариум, метопролол, дигоксин, фуросемид в среднетерапевтических дозах. Варфарин под контролем МНО (2,8).

По данным инструментальных исследований при поступлении:

ЭКГ: Ритм фибрилляция-трепетание предсердий с ЧЖС 95/минуту. Направление электрической оси сердца: резко влево; Блокада левой ножки пучка Гиса. QRS – 125 мс.

По данным ЭхоКГ – тахикардия, дилатированы все камеры сердца, КДОЛЖ 191мл. Показатели глобальной систолической функции миокарда ЛЖ

снижены значительно. ФВЛЖ 13-14%. Диффузный гипокинез стенок ЛЖ.
Тест 6 минутной ходьбы-289м.

Больной выполнена имплантация бивентрикулярного ЭКС. Во время процедуры имплантации удалось позиционировать левожелудочковый электрод (АТТАIN ОТW 4194) в задне-боковую ветвь коронарного синуса. Оперативное вмешательство прошло без осложнений. Время имплантации составило 164 минут, со временем рентгеноскопии равным 28 минут. Порог ЭКС для ПП, ПЖ и ЛЖ составил 1,0 , 1,0 и 1,4 В. Послеоперационный период протекал без осложнений. При контрольной рентгеноскопии - дислокации электродов не выявлено, параметры ЭКС стабильны. Пациент был выписан на 5 сутки после операции. Однако через 6 месяцев после имплантации не наблюдалось положительной динамики клинических и функциональных показателей в связи с низким процентом бивентрикулярной стимуляции. Было принято решение о выполнении аблации АВ - соединения.

После выполнения блокады в течение последующего периода наблюдения у пациента отмечена положительная динамика функциональных показателей ЛЖ, уменьшение признаков диссинхронии, а так же увеличение толерантности к физическим нагрузкам. При контрольном эхокардиографическом исследовании: КДО 191 мл, КСО 122 мл, ФВЛЖ 37%. Тест 6-минутной ходьбы – 315 метров. QRS – 110 мс.

А.

Rate Histograms				
Device: Protecta XT CRT-D D354TRM		Serial Number: PSE607947S		Date of Visit: 01-Apr-2013 14:05:18
Patient:		ID:		Physician:
Prior to Last Session			Since Last Session	
28-Mar-2013 to 31-Mar-2013			31-Mar-2013 to 01-Apr-2013	
3 days			32 hours	
% of Time	AS-VS	70.5 %		72.3 %
	AS-VP	29.5 %		27.7 %
	AP-VS	0.0 %		0.0 %
	AP-VP	0.0 %		0.0 %

Rate Histograms		
Device: Protecta XT CRT-D D354TRM	Serial Number: PSE607947S	Date of Visit: 07-Sep-2013 18:15:17
Patient:	ID:	Physician:

	Prior to Last Session		Since Last Session	
	02-Sep-2013 to 05-Sep-2013		05-Sep-2013 to 07-Sep-2013	
	3 days		32 hours	
% of Time	AS-VS	0.0 %		0.0 %
	AS-VP	100.0 %		100.0 %
	AP-VS	0.0 %		0.0 %
	AP-VP	0.0 %		0.0 %

Б.

Рисунок 22. Данные с программатора о проценте бивентрикулярной стимуляции. А. До выполнения АВ – блокады; Б. после выполнения АВ - блокады.

А.



Б.

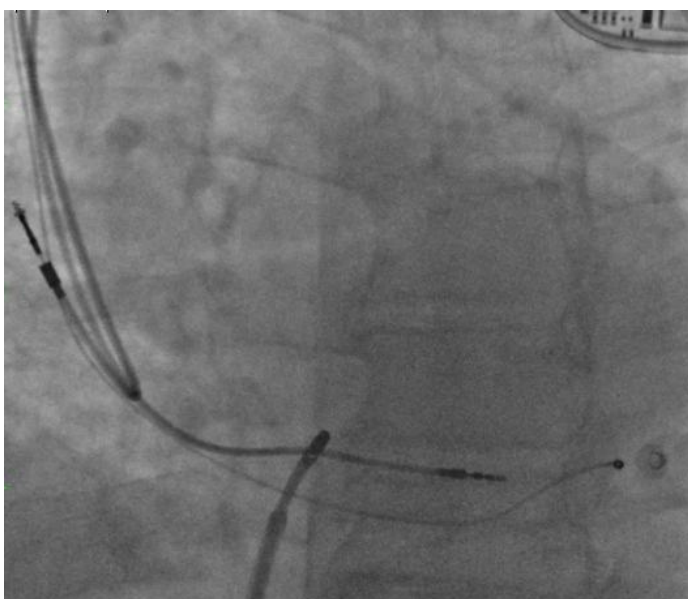


Рисунок 23. Окончательная позиция трех электродов (А - левая косая проекция; Б - правая косая проекция).

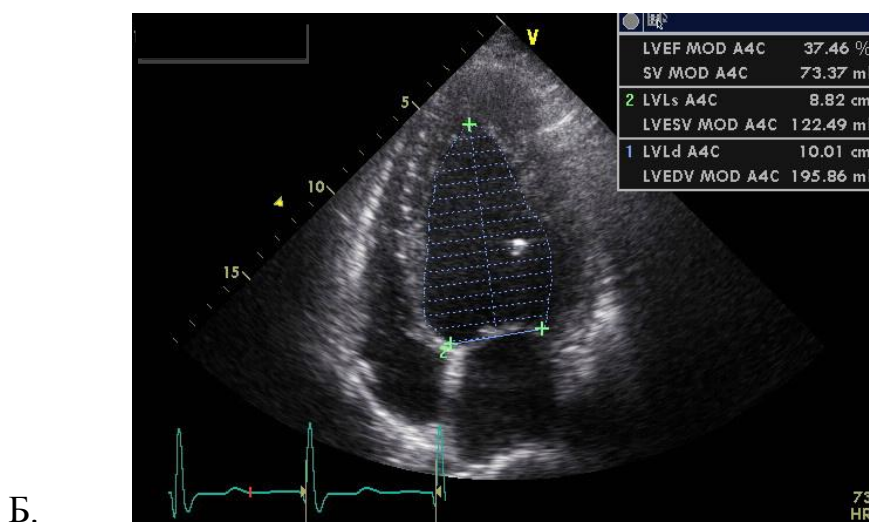
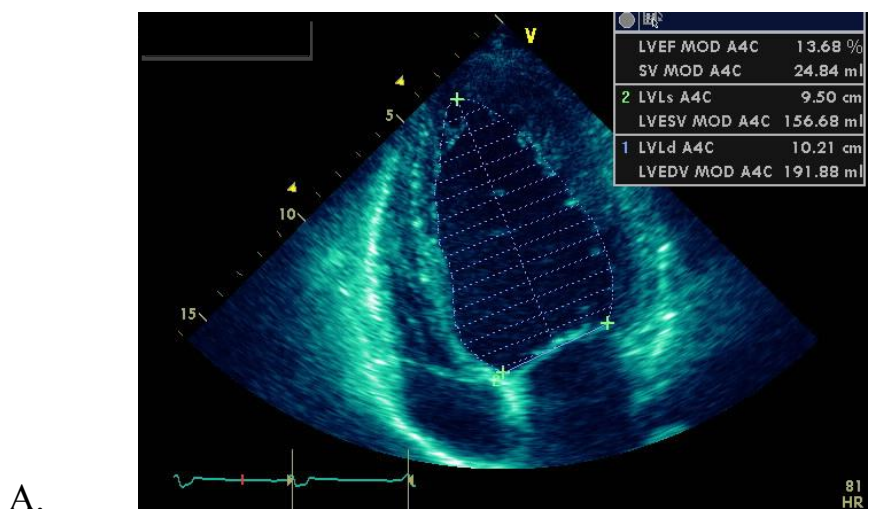
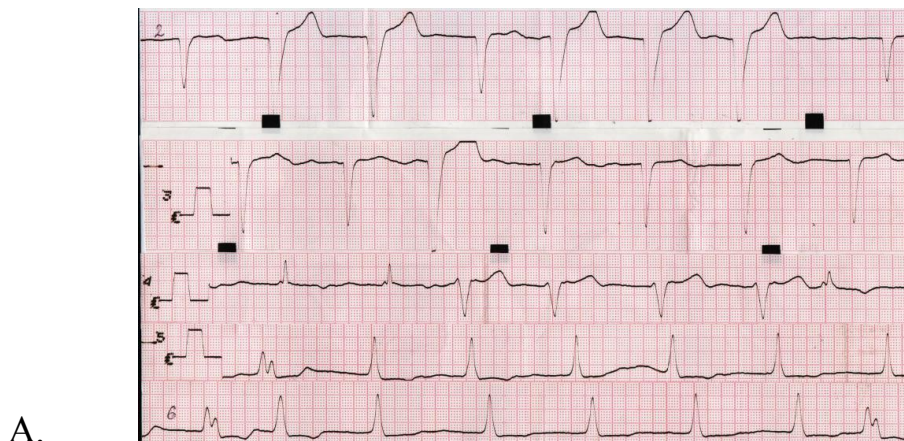
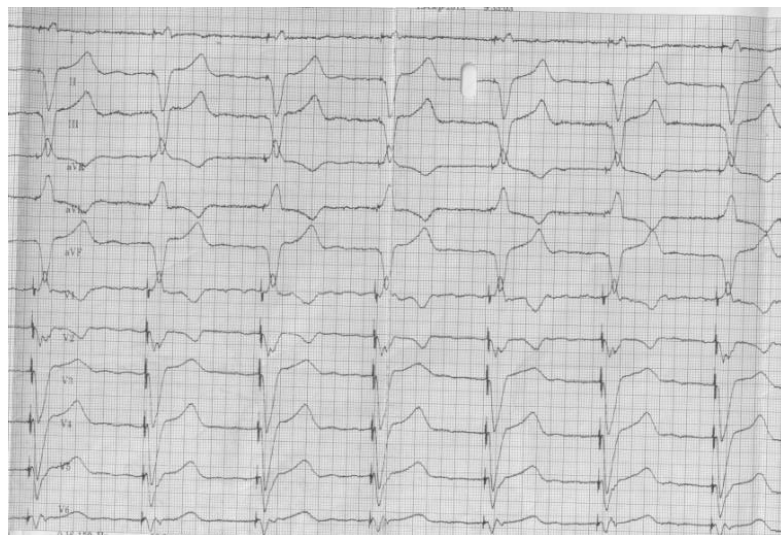


Рисунок 24. Данные ЭхоКГ первоначально (А) и через 60 месяцев после операции (Б).





Б.

Рисунок 25. Электрокардиограмма пациента. А – исходно; Б – через 48 месяцев

Резюме:

Полученные результаты показывают преимущество сочетания ресинхронизирующей терапии и аблации АВ - соединения по сравнению с ресинхронизирующей терапией и медикаментозным контролем ЧСС при ФП у пациентов с сердечной недостаточностью, сопутствующей постоянной формой ФП и диссинхронией ЛЖ. Комбинированная первичная конечная точка была значимо ниже у пациентов после ресинхронизирующей терапии и аблации АВ - соединения по сравнению с пациентами после ресинхронизирующей терапии и медикаментозного контроля ЧСС при ФП и составила 27 (60%) и 38 (84,4%) пациентов, соответственно. Однако, изолированное снижение показателей смертности, повторных госпитализаций и тромбоэмболических осложнений статистически не отличалось между группами, что, по-видимому, связано с небольшим количеством пациентов. Клинические показатели в конце периода наблюдения улучшились у пациентов обеих групп по сравнению с дооперационными значениями, но более значимо у пациентов после ресинхронизирующей терапии и аблации АВ - соединения по сравнению с ресинхронизирующей терапией и медикаментозным контролем ЧСС при ФП.

Глава 4

Предикторы неэффективности оперативного вмешательства и оптимизация параметров ресинхронизирующих устройств.

4.1 Предикторы неэффективности

По данным многофакторного регрессионного анализа предикторами неэффективности ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП или созданием блокады АВ - соединения в отношении первичной конечной точки явились: апикальная/передняя позиция левожелудочкового электрода (ОР 2,5 ДИ 1,65-5,38; $p=0,008$), ширина комплекса QRS менее 120 мс (ОР 1,2 ДИ 1,16-1,45; $p=0,04$), отсутствие эхокардиографического ответа через 6 месяцев после оперативного вмешательства (ОР 1,9 ДИ 1,20-4,57; $p=0,02$), медикаментозный контроль ЧСС при ФП (ОР 2,2 ДИ 1,08-2,14; $p=0,03$; таблица 12)

-Позиция левожелудочкового электрода

Расположение трансвенозного электрода к ЛЖ было проанализировано у 83 (92,2%) пациентов. Пациенты с эпикардальным расположением электрода к ЛЖ ($n=7$; 7,8%) были исключены из сравнительной оценки.

По короткой оси, электрод к ЛЖ чаще всего был расположен на заднебоковой стенке ($n=25$; 30,1%) и боковой ($n=22$; 26,5%) стенке. Расположение электрода ЛЖ вдоль длинной оси была распределена следующим образом: верхушечный сегмент, ($n=2$; 2,4%); базальный отдел, ($n=27$; 32,5%), средний отдел желудочка ($n=54$; 65,1%). Большинство левожелудочковых электродов были имплантированы в базальные и средние отделы боковой и заднебоковой стенки ЛЖ. Распределение левожелудочковых электродов по короткой и длинной оси сердца представлено на рисунке 26.

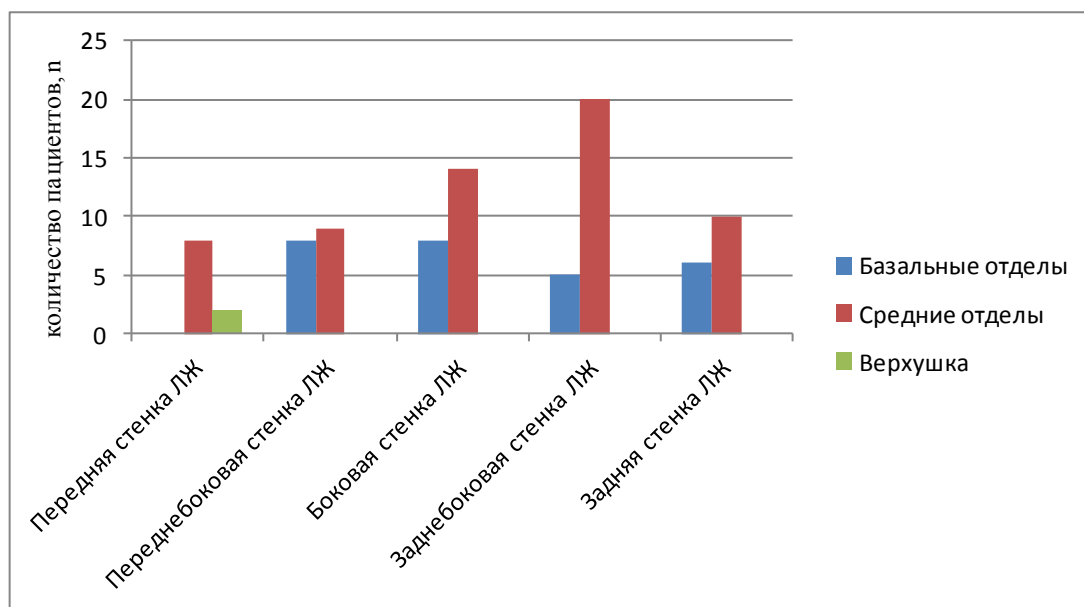


Рисунок 26. Распределение левожелудочковых электродов по короткой и длинной оси сердца.

Таблица 12

	ОР	95% ДИ	P
Возраст	1,1	0,95-1,12	0,42
Пол (М/Ж)	0,8	0,42-1,72	0,57
СД	1,3	0,74-2,25	0,39
АГ	1,2	0,97-1,22	0,28
ФК СН по NYHA	0,9	0,89-1,05	0,72
Тест 6 минутной ходьбы	1,0	0,92-1,09	0,81
Отсутствие ЭХО-ответа через 6 месяцев п/о	1,9	1,20-4,57	0,02
QRS менее 120 мс перед операцией	1,2	1,16-1,45	0,04
Верхушечная/передняя позиция электрода к ЛЖ	2,5	1,65-5,38	0,008
Боковая/ переднебоковая/ задняя/ переднебоковая позиция электрода к ЛЖ	1,2	0,54-2,71	0,44
Медикаментозный контроль ЧСС при ФП	2,2	1,08-2,14	0,03

Таблица 12. Результаты многофакторного регрессионного анализа для выявления предикторов возникновения первичной конечной точки (смерти от любых причин, госпитализации по поводу прогрессирования СН, тромбоэмболические осложнения). Примечание: ОР- отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

4.2 Оптимизация параметров ресинхронизирующих устройств

Всем пациентам, включенным в исследование выполнялась контрольная эхокардиография с доплерографией через 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после оперативного вмешательства. По эхокардиографическим критериям ответа на ресинхронизирующую терапию пациенты считались «респондерами», если у них произошло увеличение ФВЛЖ на 5% или уменьшение КДО/КСО на 15% по сравнению с исходными значениями через 3 месяцев после оперативного вмешательства. Супер «респондерами» считались пациенты, у которых ФВЛЖ достигала 50% или выше в процессе наблюдения. «Нереспондерами» считались пациенты, у которых не было изменений по сравнению с дооперационными значениями. После классификации, все 90 пациентов были разделены на подгруппы А, Б и С. Подгруппа А включала «нереспондеров», подгруппа Б - «респондеров», подгруппа С «супер-респондеров».

В течение первых трех месяцев наблюдения умерло 5 пациентов (5,6%). Среди оставшихся пациентов, 22 пациентов (25,9%) – были отнесены к «нереспондерам», 54 пациентов (63,5%) были отнесены к «респондерам», а 9 (10,6%) были отнесены «супер респондерам».

Как показано в таблице 13, подгруппа А за шесть месяцев имела наименьший показатель ФВЛЖ по сравнению с подгруппой Б ($P=0,034$) и группой С ($P<0,001$). Подгруппа С имеет наименьшее значение КДО ЛЖ и КСО ЛЖ перед СРТ, по сравнению с группой А и Б ($P<0,001$), наименьшую продолжительность QRS после СРТ (Подгруппа А: $p=0,018$; Подгруппа Б: $p=0,009$), наименьшее значение КДО ЛЖ через шесть месяцев по сравнению

с другими группами ($p < 0,001$) и наибольшую ФВЛЖ ($P < 0,001$). Подгруппа Б имела значительно более низкий уровень ФВЛЖ перед СРТ, чем подгруппа А ($P < 0,001$) и подгруппа С ($p = 0,001$).

Таблица 13

	Подгруппа А (n = 22)	Подгруппа В (n = 54)	Подгруппа С (n = 9)
Группа I, n (%)	18 (82)	22 (41)	2 (22)
Группа II, n (%)	4 (18)	32 (59)	7 (78)
СРТ-Д, n (%)	8(36)	52 (96)	5 (56)
Мужчины, n (%)	18 (82)	50 (93)#	8 (89)#
Возраст (лет)	61,1±10,2	59,4±10,6#	61,3±8,2#
НУНА II и III, n (%)	17 (77)	42 (78)#	5 (56)#
НУНА IV, n (%)	5 (23)	10 (19)#	1 (11)#
АГ, n (%)	17 (77)	49(91)	5 (56)
СД, n (%)	4 (18)	7 (13)#	2 (22)#
БЛНПГ, n (%)	19 (86)	53 (98)	9 (100)
ДКМП, n (%)	10 (40)	27 (50)#	4 (67)#
Тест 6 мин. Перед СРТ (м)	244±21	247±23#	246±23#
КДОЛЖ перед СРТ (мл)	219,3±11,4	215,6±10,2#	211,1±9,5#
КСО ЛЖ перед СРТ (мл)	132,3±29,8	131,3±22,8#	130,3±21,9#
ФВЛЖ перед СРТ (%)	30,8±6,2	27,2±6,3#	28,4±4,5#
Длительность QRS перед СРТ (мс)	124,3±36,8	153,8±33,1*	157,3±23,4*
Тест 6 мин. После СРТ(м)	247±23	285±23*	301±25‡
КДО ЛЖ через 6 месяцев п/о (мл)	218,6±12,5	201,9±14,7*	193,1±15,6‡
КСО ЛЖ через 6 месяцев п/о (мл)	130,1±27,2	116,35±13,7*	110,3±11,6‡
ФВЛЖ через 6 месяцев п/о (%)	30,3±8,1	39,7±6,1*	45,3±7,7‡

Длительность QRS после СРТ (мс)	112,8±32,6	101,9±26*	87,1±11,4‡
Бивентрикулярная стимуляция, %	90,1±5,6	96,2±4,5‡* α	100‡*

Таблица 13. Клинические и функциональные показатели пациентов в зависимости от эхокардиографического ответа на ресинхронизирующую терапию.

Примечание: Подгруппа А - пациенты не ответившие на ресинхронизирующую терапию (нереспондеры); Подгруппа В - пациенты ответившие на ресинхронизирующую терапию (респондеры); Подгруппа С - суперреспондеры; группа I - СРТ + медикаментозное лечение ХСН + медикаментозный контроль ЧСС, группа II - СРТ+ медикаментозное лечение ХСН + абляция АВ - соединения; АГ - артериальная гипертензия; СД - сахарный диабет; ФП - фибрилляция предсердий; ДКМП - дилатационная кардиомиопатия; КДО ЛЖ - конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка. СРТ – кардио-ресинхронизирующая терапия; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка; *P<0,05 по сравнению с подгруппой А; # P>0,05 по сравнению с подгруппой А; ‡*P<0,01 по сравнению с подгруппой А; α P>0,05 по сравнению с подгруппой С.

У 12 (54,5%) из 22 пациентов из подгруппы А через 6 месяцев после оперативного вмешательства отмечались признаки диссинхронии ЛЖ по данным доплерографии, что потребовало оптимизации VV задержки (9 пациентов из группы СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП и 3 – СРТ + создание АВ блокады). В конце 36-ти месячного контрольного наблюдения отмечено значимое уменьшение признаков диссинхронии по всем методам доплерографии в сравнении с исходными данными и данными 6-ти месячного контрольного обследования (таблица 13). К 12 месяцам после оперативного вмешательства у 2 (9,1%) из 22 пациентов из подгруппы нереспондеров оставались признаки диссинхронии ЛЖ по данным доплерографии, что потребовало оптимизации VV задержки (1

пациент из группы СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП и 1 – СРТ + создание АВ блокады). В отдаленном периоде наблюдения оптимизации VV задержки ни одному пациенту не потребовалось. Средняя оптимизированная VV задержка - $6,7 \pm 1,4$ мс.

Алгоритм оптимизации ресинхронизирующих устройств представлен на рисунке 27.

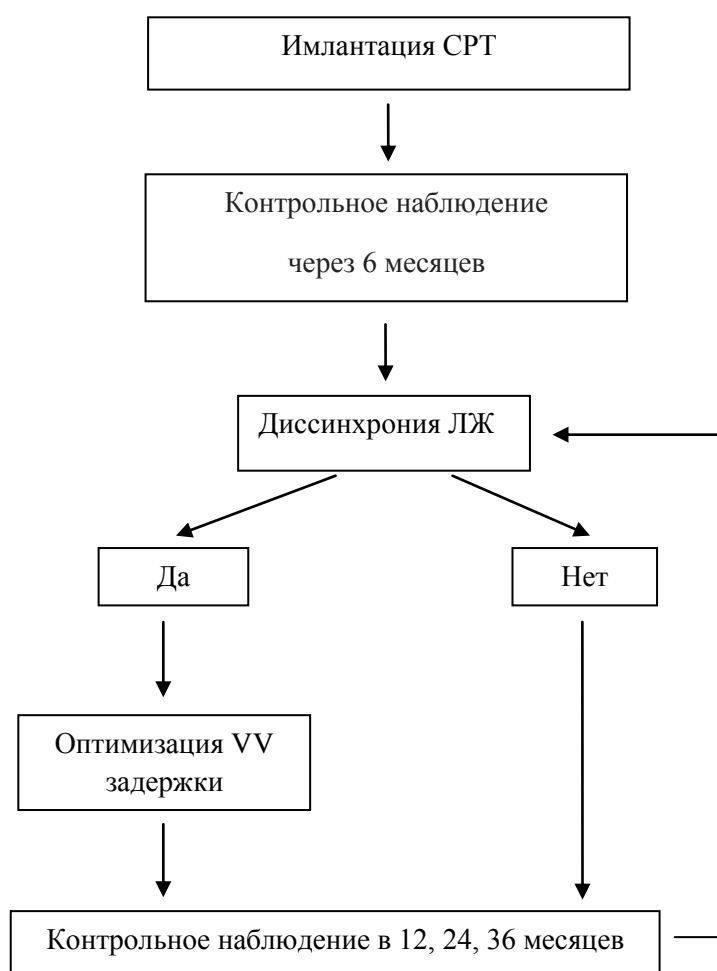


Рисунок 27. Алгоритм оптимизации ресинхронизирующих устройств у группы нереспондеров.

Средний процент бивентрикулярной стимуляции через 36 месяцев после оперативного лечения в группе ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП составил $94,6 \pm 5,3$ %, у группы

пациентов после ресинхронизирующей терапии с созданием АВ - блокады с 100 % ($p=0,07$; таблица 14).

Таблица 14

Параметры	6 месяцев		12 месяцев		36 месяцев		Р*
	Группа I (n=9)	Группа II (n=3)	Группа I (n=9)	Группа II (n=3)	Группа I (n=9)	Группа II (n=3)	
ТТ, н	2,3±1,4	2,4±1,3	0,9±0,3#	1,1±0,4#	0,8±0,3#	0,7±0,1#	0,62
ТСI, н	5,2±2,1	4,9±1,9	1,2±1,1#	1,1±1,2#	0,9±1,2#	0,9±1,2#	0,74
ТСI, мс	428,3±95,4	431,4±94,6	251,3±72,2 #	248,5±82,1 #	228,2±80,5 #	226,7±78,7 #	0,7
МЖЗ, мс	58,2±12,6	58,2±12,6	31,4±7,5#	29,4±8,7#	28,7±8,4#	27,3±7,2#	0,65
ЗБА, мс	154±16	152±21	124±19#	125±18#	119±11#	120±112#	0,79
ФВЛЖ, %	28,5±7,2	29,1 ± 6,2	34,2±6,1#	40,3±6,1#	42,9±5,3#	48,1±4,4#	0,52
КСО, мл	129,1±14,6	130,6 ± 15,1	119,8±13,5 #	116,2±12,6 #	111,4±13,2 #	108,3±11,7 #	0,61
КДО, мл	219,1±17,4	221,2± 16,9	201,4±14,3 #	194,2±15,1 #	191,4±13,6 #	187,4±15,8 #	0,58
Бивентрикулярная стимуляция, %	89,7±5,5	100	92,3±6,5‡	100‡	94,6±5,3‡	100‡	0,07

Таблица 14. Динамика показателей доплерографии у нереспондеров течение всего периода наблюдения. Примечание: I группа - СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа - СРТ + абляция АВ - соединения. # $p>0,05$ по сравнению с исходными данными; ‡ $p<0,05$ по сравнению с исходными данными. Р* оценивает различия в группе II в течение времени.

Клинический пример пациента ответившего на ресинхронизирующую терапию:

Пациент Р., 62года. Поступил в клинику с диагнозом: Фибрилляция

предсердий, хроническая форма, нормосистолический вариант. Артериальная гипертензия 2 ст., риск 4. ХСН II А ст. III ФК. С жалобами на одышку. Боли за грудиной, связанные с эмоциональной и физической нагрузкой. Снижение толерантности к физической нагрузке. Повышение АД до 150/120- мм.рт.ст.

Принимаемые препараты: Карведилол, престариум, фуросемид, верошперон в среднетерапевтических дозах. Варфарин под контролем МНО (2,7).

По данным инструментальных исследований при поступлении:

ЭКГ: Ритм фибрилляция предсердий. ЧЖС 88 в мин. Полная блокада левой ножки п. Гиса. Диффузные изменения миокарда левого желудочка выраженные. QRS – 130 мс. По данным ЭХО КГ расширены оба предсердия и полость левого желудочка, КДО 315 мл. Глобальная сократительная способность миокарда левого желудочка снижена: ФВ = 22 % при регистрации различными способами. Тест 6 минутной ходьбы - 236 м.

Пациенту выполнена имплантация бивентрикулярного ЭКС. Во время процедуры имплантации удалось позиционировать левожелудочковый электрод (ATTAIN BIPOLAR OTW 4194) в боковую ветвь коронарного синуса. Оперативное вмешательство прошло без осложнений. Время имплантации составило 151 минуту, со временем рентгеноскопии равным 22 минуты. Порог ЭКС для ПП, ПЖ и ЛЖ составил 1,2, 1,1, 1,6 В. Послеоперационный период протекал без осложнений. При контрольной рентгеноскопии - дислокации электродов не выявлено, параметры ЭКС стабильны. Пациент был выписан на 6 сутки после операции.

В течение последующего периода наблюдения у пациента отмечалось положительная динамика функциональных показателей ЛЖ, уменьшение признаков диссинхронии, а так же увеличение толерантности к физическим нагрузкам. При контрольном эхокардиографическом исследовании: КДО - 218 мл, КСО - 155 мл, ФВЛЖ - 34 % Тест 6-минутной ходьбы – 276 метров. QRS – 90 мс. При опросе ресинхронизирующего устройства: 96%

бивентрикулярной стимуляции.

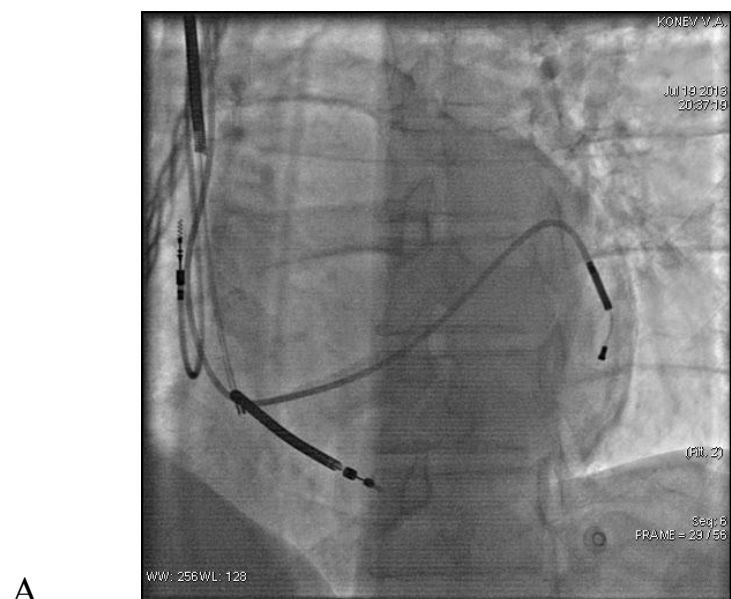


Рисунок 28. Окончательная позиция трех электродов (А - левая косая проекция; Б - правая косая проекция).

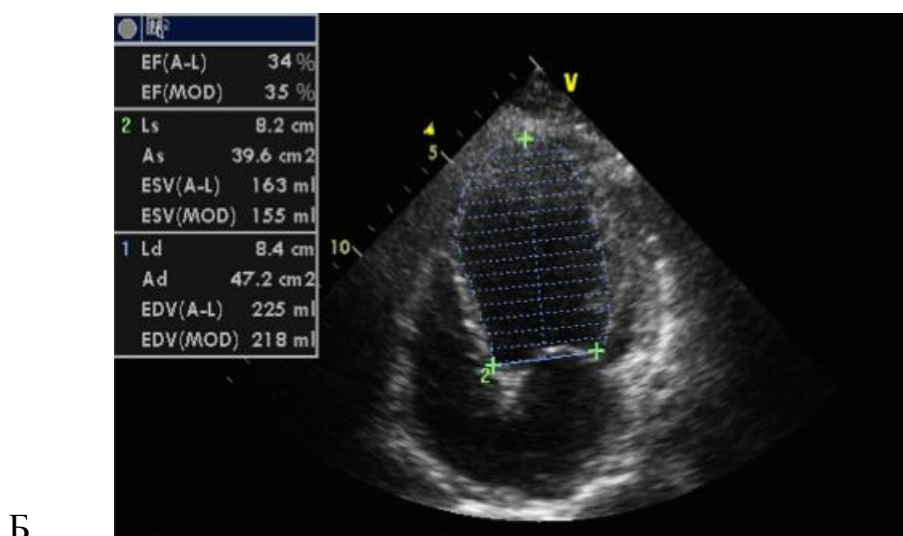
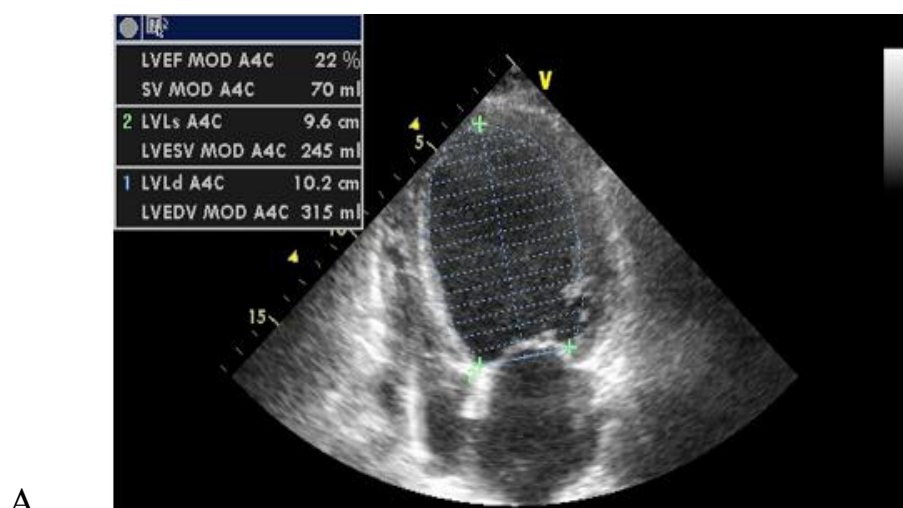


Рисунок 29. Данные ЭхоКГ первоначально (А) и через 12 месяцев после операции (Б).

Клинический пример пациента не ответившего на ресинхронизирующую терапию:

Пациент В, 63 года. Поступил в клинику с диагнозом: Постоянная фибрилляция предсердий, нормо-тахисистолический вариант. ИБС спастический вариант. Постинфарктный кардиосклероз (и.м. не известной давности). Артериальная гипертензия 2 ст, риск 4. ХСН II А ст. III ФК. С жалобами на одышку, сердцебиение. Боли за грудиной, связанные с эмоциональной и физической нагрузкой. Снижение толерантности к физической нагрузке. Повышение АД до 160/120- мм.рт.ст.

Принимаемые препараты: конкор, дигоксин, престариум, фуросемид в среднетерапевтических дозах. Варфарин под контролем МНО (2,5).

По данным инструментальных исследований при поступлении:

ЭКГ: Ритм фибрилляция предсердий. ЧЖС 94 в мин. Полная блокада левой ножки п. Гиса. Диффузные изменения миокарда левого желудочка выраженные. QRS – 135 мс. По данным ЭхоКГ -расширены оба предсердия и полость левого желудочка, КДО 267 мл. Глобальная сократительная способность миокарда левого желудочка снижена: ФВ = 24 % при регистрации различными способами. Тест 6 минутной ходьбы - 240 м.

Пациенту выполнена имплантация бивентрикулярного ЭКС. Во время процедуры имплантации удалось позиционировать левожелудочковый электрод (ATTAIN BIPOLAR OTW 4194) в боковую ветвь коронарного синуса. Однако достичь приемлемого порога стимуляции удалось только при установке левожелудочкового электрода ближе к верхушке сердца. Оперативное вмешательство прошло без осложнений. Время имплантации составило 149 минут, со временем рентгеноскопии равным 24 минуты. Порог ЭКС для ПП, ПЖ и ЛЖ составил 1,2, 1,0, 1,5 В. Послеоперационный период протекал без осложнений. При контрольной рентгеноскопии - дислокации электродов не выявлено, параметры ИКД стабильны. Пациент был выписан на 7 сутки после операции.

При контрольном обследовании через 6 месяцев не выявлено положительной динамики в клинических и функциональных показателях. Пациенту проведена оптимизация ресинхронизирующего устройства с помощью тканевого доплера.

В течение последующего периода наблюдения у пациента не отмечалось положительной динамики функциональных показателей ЛЖ, уменьшение признаков диссинхронии, а так же увеличение толерантности к физическим нагрузкам. Что связано с расположением левожелудочкового электрода в верхушечной области. При контрольном эхокардиографическом

исследовании: КДО - 265 мл, КСО - 203 мл, ФВЛЖ - 26 %. Тест 6-минутной ходьбы – 238 метров. QRS – 115 мс. Бивентрикулярная стимуляция: 97%.

Пациенту рекомендована установка миокардиального электрода на боковую поверхность в базальные или средне-желудочковые отделы.



Рисунок 30. Контрастирование ветвей коронарного синуса. А - левая

косая проекция, Б - правая косая проекция.

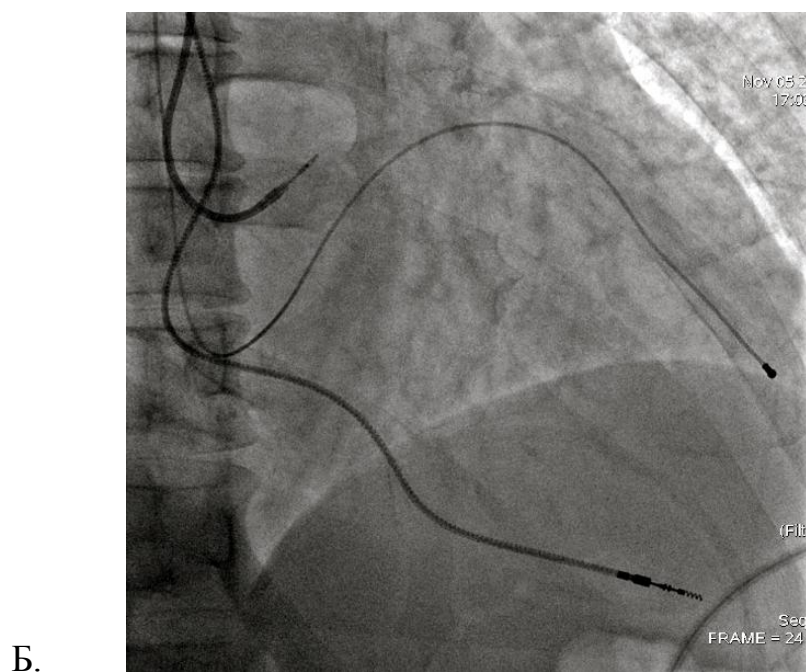
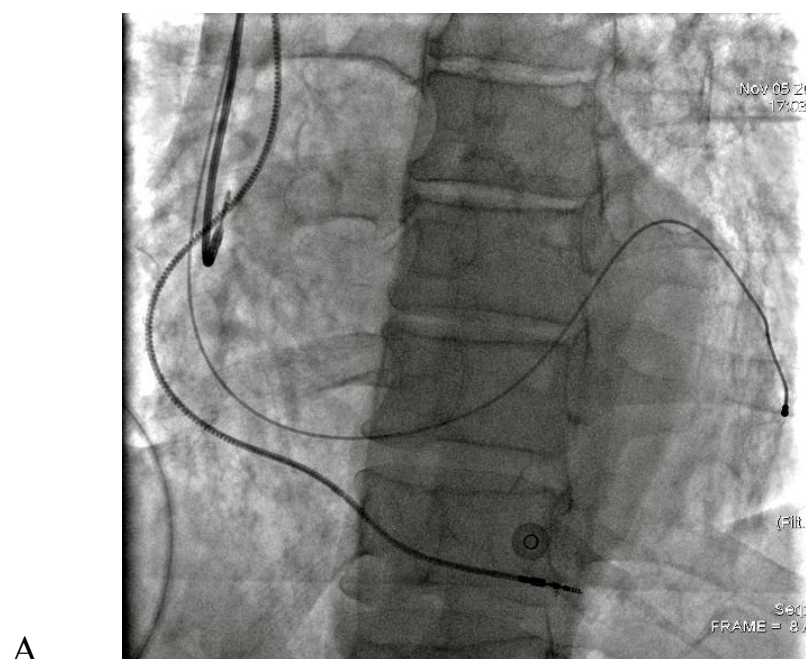


Рисунок 31. Окончательная позиция трех электродов. А - левая косая проекция; Б - правая косая проекция.

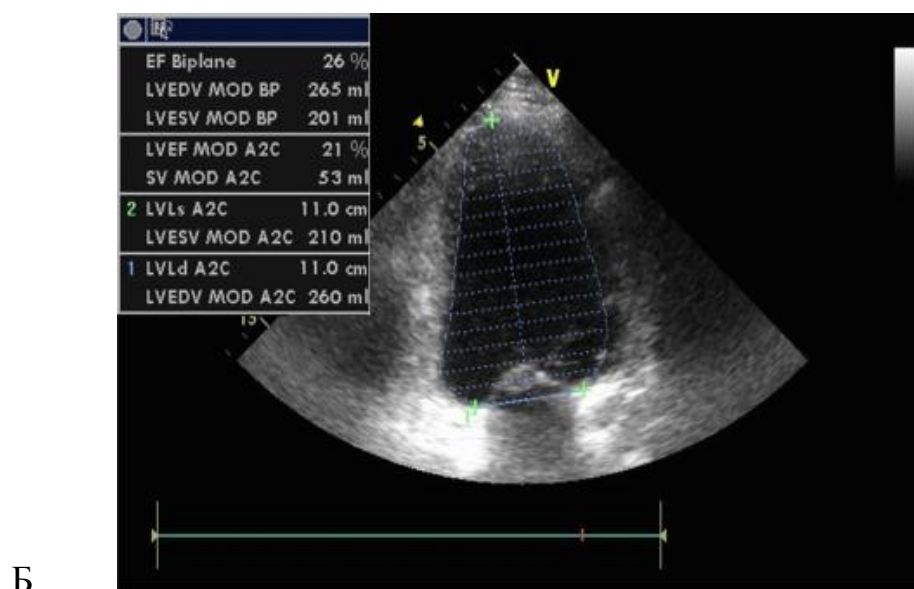
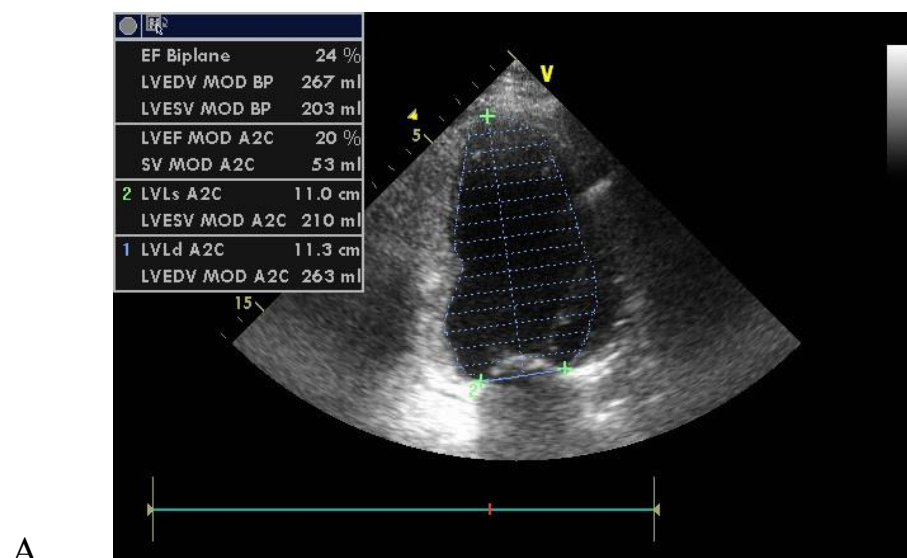


Рисунок 32. Данные ЭхоКГ первоначально (А) и через 12 месяцев после операции (Б).

Глава 5. Обсуждение результатов.

5.1 Позиция левожелудочкового электрода.

Хотя CRT теперь является признанной во всем мире процедурой для пациентов с СН и нарушением проводимости, значительная часть пациентов остаются нереспондерами [19]. Исследование Jagmeet P. показывает, что местоположение электрода может играть существенную роль в низкой эффективности и что стимуляция апикальной области связано с худшими клиническими исходами, в том числе значительно высокой смертностью. Результаты Jagmeet P. также показывают, что локализация электрода вдоль короткой оси (т. е. передней, боковой или задней стенки) не влияет на первичные конечные точки (госпитализации с СН и смертности от всех причин) [103].

Работы многих авторов рекомендуют выбор боковой или заднебоковой стенки путем либо соответствующей ветви коронарного синуса или хирургического (миокардиального) размещения, что является определяющим в улучшении клинических и функциональных показателей [52, 68]. Эта стратегия основана на утверждении, что большинство пациентов, имеющих показание на CRT, обычно имеют БЛНПГ, в связи с чем, последним активирующимся участком желудочка является область вдоль боковой или заднебоковой стенки [27].

Надлежащее позиционирование левожелудочкового электрода в область наибольшей электрической [159] или механической задержки [134, 189] может достичь оптимальной ресинхронизации, улучшая тем самым реакцию пациента. Однако в некоторых исследованиях, показано, что существует значительная изменчивость в структуре активации и распределения механической диссинхронии желудочка даже у пациента с БЛНПГ [84] и, следовательно, наиболее оптимальное место стимуляции варьируемо [68, 70]. Важно отметить, что значительная часть пациентов не имеют типичную

морфологию БЛНПГ что свидетельствует о более гетерогенной последовательности активации и, следовательно, нахождение наиболее эффективной области стимуляции ЛЖ для восстановления синхронного сокращения становится еще более непредсказуемой.

Другие опубликованные отчеты показали, что стимуляция ЛЖ вдоль боковой или заднебоковой стенки у больных с ишемической кардиомиопатией и трансмуральными рубцами в этой области может фактически ограничить пользу от СРТ [40].

Хотя причина СН существенно не повлияла на результаты исследования, Reichl P. и соавторов не оценивали специально взаимодействие между рубцом и местом имплантации электрода ЛЖ на клинический исход. Кроме того, могут быть отклонения в пространственных свойствах проведения и электрической активации миокарда желудочков у неишемических пациентов [138]. Из-за этой сложности и изменчивости в структуре электрической и механической диссинхронии у пациентов, не удивительно, что преимущество от 1 конкретной области (передней, задней или боковой стенки) стимуляции над другими не было выявлено.

Результаты Jagmeet P. и соавторов поддерживают ретроспективный анализ исследования «Сравнения медикаментозной терапии, стимуляции и дефибрилляции сердца» (COMPANION) что свидетельствует об аналогичных результатах стимуляции ЛЖ (передней, боковой и задней стенок) [153]. Эта работа, однако, не изучала воздействие расположение электрода ЛЖ по длинной оси сердца между базальными, среднежелудочковыми областями и верхушкой. Кроме того, исследованию COMPANION были присущи методологические ограничения, поскольку анализ был основан на отчеты исследователя без проверки расположении электрода ЛЖ (с помощью венозной ангиографии или рентгена грудной клетки). В отличие от исследования Jagmeet P., номенклатура области стимуляции и венозной

анатомии используемых в исследовании COMPANION была менее точной и не подразделялась на различные сегменты миокарда [153].

Наиболее важным результатом исследования Jagmeet Р. является определение вредности апикальной стимуляции ЛЖ. Есть несколько возможных объяснений этому выводу.

Во-первых, при основных нарушениях проводимости, в ходе последовательности активации миокарда, волна деполяризации ЛЖ активизирует верхушку относительно раньше, а базальная область сердца обычно активизируется позже [27]. Таким образом, электрод расположенный на верхушке ЛЖ приводит к стимуляции области сердца с меньшей задержкой электрической и механической активации. Во-вторых, СРТ включает в себя синхронизацию желудочков с помощью электрической стимуляции ПЖ и ЛЖ, которые в идеале должны быть расположены настолько далеко друг от друга, насколько это возможно [12, 128]. Электрод расположенный на верхушке ЛЖ в непосредственной близости от электрода ПЖ, как правило, расположенного на верхушке ПЖ будет, снижает межэлектродное расстояние. Кроме того, предыдущие исследования показали вредное воздействие только апикальной стимуляции ПЖ [184], и апикальная стимуляция ЛЖ с ее близостью к верхушке ПЖ может иметь такой же электромеханический эффект и клиническое воздействие на ухудшение симптомов СН.

Результаты Jagmeet Р. также поддерживают недавний отчет ретроспективного анализа Merchant F.M. и соавторов [127]. Выводы имеют несколько важных клинических проблем, имеющих отношение к имплантации электрода и ответа на ресинхронизирующую терапию. Имплантации электрода к ЛЖ ограничена возможностями венозной анатомии, стимуляцией диафрагмального нерва, стабильностью электрода и порогом стимуляции. Большинство врачей чтобы имплантировать электрод на заднебоковую и боковую стенку сражаются с этими препятствиями, часто безуспешно. В ситуациях, когда левожелудочковый электрод не может быть

имплантирован, многие центры направляют пациентов на торакотомию и хирургической имплантации миокардиального электрода. В таком случае внутривенное размещение электрода ЛЖ в не верушечную область вдоль передней или задней стенки может быть разумной стратегией выхода из ситуации с очевидной выгодой от СРТ. Кроме того, в попытке обеспечить стабильность электрода к ЛЖ, его обычно позиционируют максимально в апикальную область. Результаты Jagmeet P. показывают, что этот подход следует избегать, потому что расположение электрода в апикальных позициях, связано с худшими клиническими результатами. Вполне возможно, что избежание апикальной области может повысить общий ответ на СРТ терапию, что делает это еще более экономически эффективной стратегией.

В нашей работе мы получили схожие результаты. Пациенты с расположением левожелудочкового электрода в апикальной области имели худшие результаты от ресинхронизирующей терапии в сравнении с пациентами, у которых электрод был расположен в базальных или среднежелудочковых отделах.

5.2 Предикторы неэффективности ресинхронизирующей терапии

Данные QIAO Qing, DING Li-gang говорят о том, что КДО ЛЖ перед СРТ возможно является предиктором супер-ответа. Во вторых, наши данные говорят о том, что более короткая продолжительность QRS после СРТ является важной характеристикой СРТ супер-ответа. Мы рассмотрим подробнее эти выводы пункт за пунктом далее [140].

В подтверждение этих результатов António N. и соавторы [26] установил, что группа с СРТ супер-ответом имеет существенно более низкие базовые значения КДР ЛЖ. Кроме того, два недавних клинических исследования показали, что пациенты с более низким объемом ЛЖ в

большей степени подвержены СРТ терапии [144, 180]. Возможные причины приведены ниже.

Размер левого желудочка отражает стадию структурных изменений у пациентов с сердечной недостаточностью. Sabbah и соавторы [148] в своей работе обнаружил, что апоптоз и фиброз являются ранними предвестниками сердечных заболеваний. Также исследования Gürtl и соавторов [97] показало, что дегенерация и снижение количества жизнеспособных кардиомиоцитов связаны с патогенезом сердечной недостаточности. По этой причине, среди пациентов с сердечной недостаточностью и с увеличенным КДР ЛЖ, потеря кардиомиоцитов и поздний фиброз должны быть выражены более ярко. Легко понять, что при недостаточном количестве жизнеспособных кардиомиоцитов, сердцу будет тяжелее реагировать на бивентрикулярную стимуляцию.

Хорошо согласуются с остальными результатами данные, полученные Per M.A. и соавторами [102]. Им было обнаружено, что широкий QRS после имплантации СРТ является независимым предиктором неэффективности. Kamireddy и соавторы также обнаружили, что ширина QRS быстро уменьшается среди пациентов восприимчивых к СРТ. Так как QRS комплекс является кардиографическим представлением деполяризационных процессов в желудочках, быстро меняющаяся продолжительность QRS после имплантации CRT может говорить о хорошем восстановлении синхронности сокращения желудочков.

Взаимосвязь между БЛНПГ и супер ответом СРТ была описана Rickard [144]. Большинство кардиологов до сих пор верят, что пациенты с сердечной недостаточностью и БЛНПГ имеют преимущество по сравнению с пациентами, имеющими БПНПГ, хотя в нормативы попадают только QRS >120 мс, как критерий включения для СРТ терапии без выраженной БЛНПГ.

Аналогично с исследованиями Pier M.A., António N. [26] в своей работе сообщает, что небольшая МР перед СРТ соответствует супер ответу. В свою очередь, Vidal B. [180] выявил, что площадь митральной регургитации ($>16\text{мм}^2$) на начальном уровне является независимым предиктором не восприимчивости к СРТ. Дисперсия QRS также может представлять активирующуюся желудочковую асинхронность, но его влияние должно быть подтверждено дальнейшими исследованиями.

Исследование QIAO Qing, DING Li-gang имеет не которые ограничения. В первую очередь, относительно небольшая выборка в данном исследовании может привести к необъективности. Во вторых, определение «невосприимчивости» и «супер восприимчивости» значительно варьируется в уже опубликованных исследованиях [26, 144, 173]. Таким образом, выводы из настоящих данных нуждаются в аккуратной интерпретации и, в дальнейшем, должны быть подтверждены другими исследованиями.

В заключении, предикторы неэффективности СРТ до сих пор остаются недостаточно исследованными. Однако с уверенностью можно сказать, что, что пациенты с уменьшенным размером ЛЖ имеют больший шанс стать СРТ «супер восприимчивыми».

Рандомизированное исследование [57] изучило связь между обратным ремоделированием ЛЖ и долгосрочным клиническим исходом. Пациенты, которые умерли в течение периода наблюдения имели менее выраженный уровень обратного ремоделирования ЛЖ по сравнению с выжившими. На основе кривой ROC, пороговое значения снижения КСО ЛЖ $<10\%$ дал наилучший прогноз смертности от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний. В дополнение к обратной реконструкции ЛЖ, Базовая диссинхрония ЛЖ также могла прогнозировать долгосрочное выживание. Однако, в многофакторном анализе, обратное ремоделирование ЛЖ было лучшим предиктором выживания в долгосрочной перспективе. Следует отметить, что улучшение клинического статуса от 3 до 6 месяцев после СРТ

не имело прогностических значений в долгосрочной перспективе выживаемости.

Предыдущие исследования показали, что СРТ не только улучшает клиническое состояние (класс по NYHA, качество жизни, и уровень дееспособности) [55, 51, 20], но и реверсирует процесс ремоделирования ЛЖ и улучшает систолическую функцию [164, 163, 192]. Однако, отсутствие благоприятного ответа на имплантацию СРТ наблюдалось примерно у одной трети пациентов в клинических исследованиях. Было предложено определение нереспондеров на основании отсутствия клинических изменений или отсутствия обратного ремоделирования ЛЖ [19, 163, 188, 192]. Первоначальные исследования основывались на определении респондеров, как пациентов с обратным ремоделированием левого желудочка, снижением КСО ЛЖ $>15\%$ за период от 3 до 6 месяцев после СРТ [162, 192]. Тем не менее, ни одно исследование не изучало потенциальную связь между обратным ремоделированием ЛЖ и долгосрочными клиническими результатами, и было неизвестно, являлось ли пороговое значение $>15\%$ клинически значимым. Поскольку улучшение КСО ЛЖ представляет благоприятные структурные и функциональные изменения в ЛЖ после имплантации СРТ, это может предсказать благоприятный долгосрочный клинический исход. В фармакологических испытаниях, обратное ремоделирование ЛЖ (в частности, снижение КСО ЛЖ) было связано с лучшим прогнозом, в частности, в клинических испытаниях с применением ингибиторов АПФ и бета - блокаторов [50, 142, 164]. Поскольку улучшение функции сердца из за имплантации СРТ происходит по другому механизму, который в основном заключается в координации региональных сокращений мышц ЛЖ, нежели прямого вмешательства в нейрогормональные пути [192], у больных получающих СРТ, снижение объема ЛЖ, возможно, не было причиной лучшего прогноза долгосрочных клинических результатов.

Исследование Cheuk-Man Yu является крупнейшим по непосредственному изучению связи между обратным ремоделированием ЛЖ и клиническими исходами у пациентов с сердечной. Новое значение расчетов, полученная из кривых предсказания смертности ROC дало возможность сделать вывод, что снижение КСО ЛЖ на $\leq 10\%$ было клинически значимым, так как это значение имеет высокую чувствительность и специфичность для долгосрочного прогнозирования смертности от всех причин а также от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, это пороговое значение обратного ремоделирования ЛЖ также прогнозирует, дальнейшую динамику развития сердечной. Таким образом, оценка уменьшения объема ЛЖ с помощью эхокардиографии является не только суррогатным маркером благоприятного сердечного ответа на СРТ, но и объективным показателем, который прогнозирует долгосрочные клинические результаты [57].

Другое важное наблюдение в данном исследовании является отсутствие прогностической ценности базового клинического состояния или изменения клинического состояния после СРТ на долгосрочные клинические исходы. Клинических параметров в настоящем исследовании включали в себя класс СН по NYHA, тест 6-ти минутную ходьбы, и опросник для определения качества жизни. Эти параметры часто используются в качестве стандартных клинических конечных точек для оценки эффективности лечения в исследованиях сердечной недостаточности, в том числе и с СРТ [19, 51, 55, 94] и были использованы в качестве критериев для оценки "клинического" ответа на СРТ. Тем не менее, в исследовании Cheuk-Man Yu, улучшение качества жизни и дистанция ходьбы существенно не различались между теми, кто выжил, и теми, кто умер в течение наблюдения, в то время как разница в классе по NYHA была незначительной. Таким образом, оценка ответа в виде изменения объема ЛЖ содержит информацию для клинической оценки, особенно в прогнозировании долгосрочного клинического исхода

после СРТ. Поскольку измерения объема ЛЖ было выполнено автономно, слепым методом, влияние эффекта плацебо, было сведено к минимуму.

Клиническое значение и заключение

В исследовании Cheuk-Man Yu [57] установлено, что связь между ответом на СРТ в виде обратного ремоделирования ЛЖ и долгосрочным клиническим исходом после СРТ отсутствует. Уменьшение объема ЛЖ приводит к улучшению клинических результатов, независимо от модальности терапии (фармакологическая или имплантация устройства). Результаты Cheuk-Man Yu показывают, что обратное ремоделирование ЛЖ в сроки от 3 до 6 месяцев после СРТ не только объясняют улучшение функциональных показателей от синхронизирования желудочка, но приводит к уменьшению количества госпитализаций по поводу прогрессирования СН. Следует отметить, что улучшение клинических параметров не было прогностически значимым в определении долгосрочного выживания. Уровень базовой диссинхронии ЛЖ был также прогностически значимым в определении долгосрочной выживаемости, но многофакторный анализ определил обратное ремоделирование ЛЖ лучшим предиктором выживаемости в отдаленном периоде наблюдения. Соответственно, ответ в виде обратного ремоделирования ЛЖ является полезным критерием определения долгосрочных клинических результатов и дополняет такие клинические параметры, как класс по NYHA, 6-минутная ходьба, или расчет качества жизни. Кроме того, кривой анализ ROC показал, что 10% улучшение КСО ЛЖ является лучшим фактором для определения точности прогноза для выживания в долгосрочной перспективе и может считаться объективным показателем для оценки клинических респондеров на СРТ в будущих клинических испытаниях.

В этом исследовании [57], количество пациентов, было относительно небольшим. Вероятно, это отражает пользу СРТ в улучшении клинических

результатов, которые недавно были доказаны исследованием CARE-HF [60]. С относительно большим количеством пациентов с СРТ, мы смогли прийти к выводу что обратное ремоделирования ЛЖ является независимым предиктором эффективности. Требуются большие, многоцентровые исследования, для подтверждения этих выводов и проверки, является ли 10% снижение КСО ЛЖ лучшим параметром для предсказания благоприятного клинического исхода.

5.3 Ресинхронизирующая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий.

В исследовании. пациентов, с постоянной ФП, и с частотной регуляризацией достигнутой с помощью абляции АВ узла, СРТ доказало преимущество над обычной апикальной стимуляцией ПЖ в уменьшении клинических проявлений СН. Положительный эффект СРТ был последователен как у больных, которые подходили к общим рекомендациям СРТ, так и у тех, кто не имели эти факторы. Результаты исследования Brignole M. и соавторы расширили показания для СРТ у пациентов с постоянной ФП [47].

Положительный клинический эффект от СРТ в данном исследовании соответствовал улучшению эхокардиографических параметров, наблюдаемых в исследовании ARAF [49]. В исследовании ARAF, при сравнении пациентов, СРТ стимуляция проводила 9,2% увеличение ФВ, 6,8% снижение систолического диаметра ЛЖ, 17,3% снижение митральной регургитации, и понижение диссинхронии ЛЖ у 59% пациентов по сравнению со стимуляцией ПЖ. Аналогичные результаты были получены и у пациентов с $ФВ \leq 35\%$ и $NYHA \geq III$ и у тех, кто не имел эти критерии, а также у пациентов с и без блокады левой ножки пучка Гиса. В исследовании Brignole M. [48], по сравнению с базовой оценкой, через 6 месяцев было

значительное улучшение эхокардиографических параметров в СРТ группе по сравнению с группой стимуляции ПЖ, которые были одинаковы у пациентов с критериями для установки СРТ и у тех, кто не подходил этим критериям.

Когда исследование Brignole М. и соавторов было проведено, рекомендации для СРТ у пациентов с ФП еще не были опубликованы. Недавно и американские [77, 78] и европейские [53, 72] клинические рекомендации предоставили подробные рекомендации по важнейшим вопросам, рассматриваемым в настоящем исследовании. Поскольку причиной для включения была необходимость оптимальной частотной регуляризации симптоматической ФП, выбор пациентов для исследования несколько отличался от типичных исследований по СРТ [48, 69, 73, 74, 90, 113, 115, 118, 129]. Только 25 - 32% исследуемой популяции отвечает критериям самых последних клинических рекомендаций [53, 72, 78].

Как и ожидалось, пациенты, которые соответствовали критериям клинических рекомендаций имели больше в абсолютной степени клинических неудач во время наблюдения. Однако относительная выгода СРТ над правожелудочковой стимуляцией была так же значительна у пациентов, не подходящих под рекомендации, что поддерживает расширение показаний для СРТ у пациентов с постоянной ФП, у которых есть показания, к частотной регуляризации с помощью абляции АВ - соединения. В то время как эффективность ресинхронизации сомнительна у больных с сохраненной систолической функцией или узким QRS, с синусовым ритмом [35], мы не наблюдали аналогичные результаты у пациентов с ФП. Вероятно, как следствие гемодинамических изменений, вызванных абляцией АВ - соединения, группа пациентов с ФП стала более однородной чем пациенты с синусовым ритмом и положительные эффекты СРТ наблюдались во всех подгруппах пациентов.

Некоторые вопросы остаются не освещенными в этой работе. Во-первых, клинические эффекты оптимизированной под контролем доплера

СРТ терапии не сравнивались с бивентрикулярной стимуляцией без оптимизации VV задержки. Поэтому не оценивался вклад V-V оптимизации, которая предполагается как сильный фактор, улучшающий клинический и функциональный статус пациентов [32, 39, 41, 49, 111, 98, 116, 139, 160, 174, 175, 181, 183]. Во-вторых, стратегия абляции АВ - соединения у всех кандидатов на СРТ поддерживается обоснованием получить 100 % бивентрикулярную стимуляцию [81, 89, 105, 110, 155], его целесообразность еще не полностью доказана надлежащими контролируруемыми клиническими испытаниями. В-третьих, исследование не было разработано для оценки различий в общей смертности и смертности от СН, т.к. не хватало объемов, чтобы сделать это. Мы надеемся, что другие более крупные исследования решат эту проблему [43].

В заключении, у пациентов, перенесших терапию абляцию АВ – соединения для контроля ЧСС при симптоматической постоянной фибрилляции предсердий, СРТ превосходит верхушечную стимуляцию ПЖ в уменьшении клинических проявлений СН. Тем не менее, группа пациентов в исследовании была неоднородной, и первичная конечная точка была комбинированной. Прежде чем сделать СРТ с абляцией АВ - соединения первой линией терапии для всех пациентов с постоянной ФП, данные результаты должны быть подтверждены другими исследованиями, направленными на одиночные конкретные конечные точки в однородных подгруппах пациентов. Результаты данного исследования будут полезны для планирования таких исследований. Наконец, эти результаты не могут быть экстраполированы на СН пациентов с пароксизмальной ФП, намеченных на СРТ терапию [47].

Основные результаты исследования Antonio M и соавторов включают следующее: выживаемость, частота госпитализаций и ответ на СРТ были относительно похожи среди пациентов с синусовым ритмом и пациентов с ФП прошедшим абляцию АВ - соединения. ФП без абляции АВ - соединения

была независимым предиктором кардиогенной летальности, госпитализации и невосприимчивости к СРТ [25].

Несколько исследований продемонстрировали, что СРТ уменьшает симптомы СН, улучшает толерантность к нагрузкам, функцию ЛЖ и прогноз у пациентов от умеренной до тяжелой СН с систолической дисфункцией и диссинхронией сердца. Вопрос, могут ли данные эффекты распространяться на пациентов с ФП был основным в недавних исследованиях [19, 22, 51, 61, 62, 157, 188]. Ограниченные данные предполагают положительный эффект ресинхронизирующей терапии в этом исследовании. Первоначальная работа показала положительный эффект СРТ на гемодинамические параметры, в то время как исследования, изучавшие долгосрочные эффекты СРТ у пациентов с ФП продемонстрировали улучшение Ф.К. по NYHA, увеличение толерантности к нагрузкам, ФВ ЛЖ и улучшения качества жизни [69, 113, 117, 115, 129]. Исследование MUSTIC AF [118] сравнивало стандартную правожелудочковую и бивентрикулярную стимуляцию у 59 пациентов с конечной стадией ХСН и постоянной ФП в перекрестном дизайне. У пациентов с эффективной терапией (бивентрикулярная стимуляция $\geq 85\%$), наблюдалось значительное функциональное улучшение и обратное ремоделирование ЛЖ, а также снижение частоты госпитализаций. Два дальнейших исследования проспективно сравнили правожелудочковую стимуляцию с бивентрикулярной стимуляцией у пациентов прошедших абляцию АВ - соединения для контроля ФП с высокой ЧСС [48, 74]. Пациенты с бивентрикулярной стимуляцией в исследовании PAVE [74] имели значительное улучшение результатов теста 6 минутной ходьбы и фракции выброса, по сравнению с пациентами получавшими правожелудочковую стимуляцию, в то же время в исследовании OPSITE [48] бивентрикулярная стимуляция обеспечила лишь небольшой или нулевой эффект на функциональный статус пациентов. Оба исследования имели относительно небольшой период наблюдений.

В виду отсутствия ясных рандомизированных исследований, несколько групп пытались установить полезность СРТ у пациентов с ФП, сравнивая пользу от СРТ у пациентов с ФП против пациентов с синусовым ритмом [69, 89, 90, 113, 129]. Вместе эти исследования включают 730 пациентов с синусовым ритмом и 303 пациента с постоянной или персистирующей ФП, из которых 168 (55%) прошли абляцию АВ - соединения. Обнаружен похожий клинический эффект СРТ среди пациентов с ФП и пациентов с синусовым ритмом, касающийся улучшения функционального класса СН, толерантности к физическим нагрузкам и ФВ ЛЖ. Результаты данного исследования дополняют растущую базу доказательств схожего клинического эффекта СРТ среди пациентов с синусовым ритмом и пациентов с ФП, что поддерживает применение абляции АВ - соединения в последней группе для обеспечения полноценного бивентрикулярного захвата. Полученные результаты показывают неоспоримую пользу от абляции АВ - соединения у пациентов с постоянной ФП, что соответствует данным, полученным Gasparini et al. [89].

Причины, показывающие лучший результат у пациентов после абляции включают полную регуляцию ритма, путем оптимизации чередования систолической и диастолической фазы сердечного цикла, уменьшения средней частоты желудочковых сокращений, благоприятной для диастолы и почти полному бивентрикулярному захвату, который необходим для обеспечения оптимального ответа на СРТ [66, 126, 170]. Главным аргументом против абляции АВ - соединения выступает пожизненная зависимость от кардиостимулятора и возможное восстановление синусового ритма при продолжительной СРТ. Вероятно, в ближайшем будущем катетерная абляция ФП может применяться в комбинации с СРТ, как альтернатива абляции АВ - соединения [108]. Заслуживает внимания внезапная смерть пациента с СРТ-Д, которому выполнялась абляция АВ - соединения. Даже если временная связь между процедурой и событием

предполагает другую причину, эта смерть должна рассматриваться, как вероятно связанная с процедурой аблации. Недавний мета-анализ 1181 пациента с ФП, прошедших радиочастотную аблацию АВ - соединения, сообщил о летальности от внезапной смерти равной 2.0% в год (range 0–9% in studies with ≥ 1 year follow-up) [186]. Даже если внезапная смерть, связанная с процедурой аблации остается предметом для споров, более высокая выживаемость пациентов с ФП, прошедших аблацию АВ - соединения по сравнению с пациентами без аблации говорит о благоприятном соотношении риска/пользы для аблации у пациентов с ФП перед имплантацией СРТ.

Процент респондеров в обеих группах пациентов (синусовый ритм и ФП) был схожим с данными предыдущих исследований [19, 32, 129, 143], хотя определения ответа на СРТ отличается в литературе [36]. Не удивительно, что большинство из 13 пациентов с Ф.К. II по NYHA на момент имплантации не испытали значительных изменений функционального класса и были расценены как нереспондеры. Целью СРТ у этой группы пациентов являлось предотвращение дальнейшего ремоделирования ЛЖ, клинического ухудшения и в некоторых случаях для снижения нежелательных эффектов правожелудочковой стимуляции у пациентов с необходимостью кардиостимуляции по другим причинам. Хотя два исследования [44,188] предполагают положительный эффект на ремоделирование ЛЖ и вариабельность сердечного ритма, значимость СРТ при СН II Ф.К. по NYHA остается недоказанной и до сих пор требует оценки [131].

Помимо ФП, в группе пациентов без аблации АВ - соединения, возраст был единственным независимым предиктором, как летальности, так и не ответа на СРТ. Это должно приниматься во внимание при выборе пациентов для ресинхронизирующей терапии [25].

Различия между двумя группами в отношении госпитализации по поводу декомпенсации СН за время первого 12 месячного периода наблюдения также заслуживают внимания. Фибрилляция предсердий без

аблации АВ - соединения была независимо связана с более высокой частотой поступлений в больницу за первый год, что снова предполагает положительную роль аблации АВ - соединения у пациентов с ФП. Это первое исследование, показавшее, что аблация АВ - соединения может влиять на выживаемость и частоту госпитализаций у пациентов с ФП и последующей имплантацией СРТ [25].

Выводы

1. Отдаленная смертность, количество госпитализаций по поводу прогрессирования сердечной недостаточности и количество тромбоэмболических осложнений значительно меньше после ресинхронизирующей терапии в сочетании с аблацией АВ – соединения по сравнению с ресинхронизирующей терапией с медикаментозным контролем ЧСС у пациентов с сердечной недостаточностью, сопутствующей постоянной формой ФП и составляет 17,7%, 40%, 2,2% и 26,6%, 53,3%, 4,4% соответственно.

2. Ресинхронизирующая терапия в сочетании с аблацией АВ - соединения и медикаментозным контролем ЧСС обеспечивает снижение функционального класса сердечной недостаточности в отдаленном периоде наблюдения у 94,6% и 66,7% пациентов, соответственно.

3. Обратное ремоделирование левого желудочка более выражено у пациентов после ресинхронизирующей терапии в сочетании с аблацией АВ – соединения по сравнению с ресинхронизирующей терапией и медикаментозным контролем ЧСС и проявляется у 90,7% и 57,1% пациентов соответственно.

4. Апикальная и передняя позиция левожелудочкового электрода, ширина комплекса QRS менее 120 мс, отсутствие эхокардиографического ответа через 6 месяцев после оперативного вмешательства и медикаментозный контроль ЧСС при ФП являются независимыми предикторами смертности, госпитализаций по поводу прогрессирования сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений.

5. Оптимизации параметров бивентрикулярной стимуляции с помощью доплерографии на основании подбора оптимальной VV задержки позволяет дополнительно устранить признаки диссинхронии у 14% нереспондеров с сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной ФП.

Практические рекомендации

1. При наличии у пациента хронической сердечной недостаточности II-IV ФК по NYHA, при оптимальной медикаментозной терапии, неэффективности стратегии контроля частоты у пациентов с длительно-персистирующей формой фибрилляции предсердий, фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$, блокада левой ножки пучка Гиса, с шириной комплекса QRS ≥ 120 мс или признаков механической диссинхронии по данным доплерографии рекомендуется выполнение процедуры имплантирования кардиоресинхронизирующего устройства с последующим выполнением радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения в течение периода текущей госпитализации, после стабилизации показателей порога электрического захвата правого и левого желудочков сердца, даже при наличии высокого (более 90%) процента бивентрикулярной стимуляции.

2. При отсутствии ответа на ресинхронизирующую электрокардиостимуляцию при оптимальной медикаментозной терапии, улучшение ответа на терапию достигается путем оптимизации VV-задержки на основании тканевой доплерографии через 6, 12, 24, 36 месяцев после оперативного вмешательства.

3. Под рентгеноскопическим контролем в трёх проекциях (передняя прямая, левая косая и правая косая) правожелудочковый электрод устанавливается в верхушку правого желудочка или в область межжелудочковой перегородки или передней стенки правого желудочка. Левожелудочковый электрод устанавливается в задние или задне-боковые ветви коронарного синуса при помощи специальной системы доставки после предварительно производилось контрастирование коронарного синуса.

4. Для выполнения абляции АВ - соединения орошаемый аблационный электрод под рентгенологическим контролем позиционируется на септальную часть фиброзного кольца трикуспидального клапана, в проекцию пучка Гиса. На эндограмме находится спайк пучка Гиса, с максимально

длинным Н-V интервалом. Воздействием радиочастотной энергии с параметрами 45°C, 45 Вт достигается разрушение атрио-вентрикулярного соединения с возникновением полной АВ - блокады и включением электрокардиостимулятора с запрограммированной частотой.

Список литературы

1. Агеев Ф.Т., Беленков Ю. Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации-данные ЭПОХА-ХСН. Журнал СН.2006;7 (1): 112-115.
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения: по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН. Журнал СН. – 2004. – Т.5, № 1. – С.4-7.
3. Бадин Ю.В., Фомин И.В. Выживаемость больных ХСН в когортной выборке Нижегородской области (данные 1998–2002 годов.) Всероссийская конференция ОССН: «Сердечная недостаточность, 2005 г» – М., 2005. – с. 31–32.
4. Беленков Ю. Н., Фомин И.В., Мареев В. Ю. и др. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2003; 4 (1): 26–30.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (Исследование ЭПОХА, госпитальный этап) Сердечная недостаточность, 2011г, №2
6. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В. Ю и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации-данные ЭПОХА–ХСН (часть 2). Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7 (3): 3–7.
7. Бокерия Л.А., Базаев В.А., Меликулов А.Х. и др. Механизмы электромеханического ремоделирования при хронической сердечной недостаточности. Анналы аритмологии. 2006. №1. 5-10
8. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш. и др. Застойная сердечная недостаточность: применение медикаментозной терапии или электрокардиостимуляторов? Анналы Аритмологии. 2006. №1. 27-32.

9. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-и летнего наблюдения). Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 2001.
10. Казаков В.А., Суходоло В.И., Шипулин В.М. и др. Ультраструктурные аспекты постинфарктного ремоделирования левого желудочка // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 4. — С. 6-11.
11. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) Том 11, №1 (57) 2010г
12. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7 (4):164–171.
13. Неминуший Н.М., Рыжих А.Н. Современные методы интервенционной аритмологии. Материалы школы молодых специалистов им. Академика РАМН В.В. Пекарского: сб.науч.работ. Томск: Изд-во «STT». 2004. 242-253
14. Обрезан А.Г., Вологодина И.В. Хроническая сердечная недостаточность.- С-Пб: «Вита Нова». – 2002. – 320с.
15. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И., Попов С.В. и др. Эхокардиографические критерии оптимизации режимов бивентрикулярного стимулятора. Кардиология, 2007. №47 с.29-33.
16. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Электромеханический асинхронизм сердца и сердечная недостаточность // Кардиология. –2005. – Т.45, №5.– С.86-91.
17. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная Недостаточность 2006. – т.7, №3: 112-115

18. Чазов Е.И., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. М., 2007. С. 298
19. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346: 1845–53.
20. Abraham W.T. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) // *J.Card. Fail.* – 2000. – Vol.6, № 4. – P.369-380
21. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Circulation* 2006; 114:700–752
22. Adamson PB, Kleckner KJ, VanHout WL, Srinivasan S, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure. *Circulation* 2003;108:266–9
23. Adelstein EC, Saba S. Burden of atrial fibrillation after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;100:268 –72.
24. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Sub Study Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: An AFFIRM sub study of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:20–29.
25. Antornio M. Ferreira*, Pedro Adragaõ, Diogo M. Cavaco, Rui Candeias, Francisco B. Morgado, Katya R. Santos, Emírlia Santos, and Joser A. Silva 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
26. António N, Teixeira R, Coelho L, Lourenço C, Monteiro P, Ventura M, et al. Identification of “super-responders” to cardiac resynchronization therapy: the

importance of symptom duration and left ventricular geometry. *Europace* 2009; 11: 343-349.

27. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C, Kloss M, Klein H. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*. 2004;109:1133–1139.

28. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, Lamp B, Klersy C, Curnis A et al. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:232–8.

29. Auricchio A, Stellbrink C, Block M. et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;99: 2993–3001

30. Auricchio A., Simmariva I., Salo W. et al. Improvement of cardiac function in patients with severe congestive heart failure and coronary artery disease by dual chamber pacing with shortened AV delay. *PACE* 1993; 16: 2034-43.

31. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P 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;39:2026–33.

32. Bax J, Abraham T, Barold S, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, Gorcsan J 3rd, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, Leclercq C, Linde C, Mark DB, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Schalij MJ, Stellbrink C, Yu CM. Cardiac resynchronization therapy. Part 2. Issues during and after device implantation and unresolved questions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2168–2182

33. 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. – Vol.44, № 1. – P.1-9.

34. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. 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.

35. Beshai J, Grimm R, Nagueh S, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461–2471
36. Birnie DH, Tang AS. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:20–6
37. Bis J, Krejca M, Goscinska-Bis K. et al. Totally epicardial cardiac resynchronization therapy system implantation in patients with heart failure undergoing CABG — description of 3 cases. *C Kardiologia* 2007;65:160—4
38. Bleeker G.B., Bax J.J., Fung J.W. et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2006; 97(2):260-263
39. Bleeker G, Mollema S, Holman E, Van de Veire N, Ypenburg C, Boersma E, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy analysis in patients with echocardiographic evidence of left ventricular dyssynchrony at baseline. *Circulation* 2007; 116:1440–1448
40. Bleeker GB, Schalij MJ, Van Der Wall EE, Bax JJ. Postero-lateral scar tissue resulting in non-response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:899 –901.
41. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Sanders P, Jais P, Haïssaguerre M, Roudaut R, Garrigue S, Clementy J. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2157–2165
42. Bradley D.J., Bradley E.A., Baughman K.L. et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA.* – 2003. – Vol.289, № 6. – P.730-740
43. Bradley DJ, Shen WK. Atrioventricular junction ablation combined with either right ventricular pacing or cardiac resynchronization therapy for atrial fibrillation: the need for large-scale randomized trials. *Heart Rhythm* 2007;4:224–232

44. Braunschweig F, Mortensen PT, Gras D, Reiser W, Lawo T, Mansour H et al. Monitoring of physical activity and heart rate variability in patients with chronic heart failure using cardiac resynchronization devices. *Am J Cardiol* 2005;95:1104–7
45. Brecker S.J.D., Xiao H.B., Sparrow J. et al. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy /*Lancet* 1992; 340: 1308-12.
46. Breithardt O.A., Stellbrink C., Herbots L. et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle-branch block.//*J. Am. Coll. Cardiol.*–2003.–Vol.42.–P.486-94.
47. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2011; 32:2420-9
48. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, Alboni P, Raviele A, Sutton R et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:712–22.
49. Brignole M, Menozzi C, Botto GL, Mont L, Osca Asensi J, Garcí'a Medina D, Oddone D, Navazio A, Luzi M, Iacopino S, De Fabrizio G, Proclemer A, Vardas P. Usefulness of echo-guided cardiac resynchronization pacing in patients undergoing “ablate and pace” therapy for permanent atrial fibrillation and effects of heart rate regularization and left ventricular resynchronization. *Am J Cardiol* 2008;102:854–860.
50. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure; MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996; 94: 2807–2816

51. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–50.
52. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, Spinelli J. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation*. 2001;104: 3026–3029.
53. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorennek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429
54. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, et al., for the STAF Study Investigators. Randomized trial of rate control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1690–1696
55. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Garrigue S et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–80
56. Cazeau S., Ritter P., Bakdach S. et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy// *PACE*–1994.–Vol.17.–P.1974-1979
57. Cheuk-Man Yu, Gabe B. Bleeker, Jeffrey Wing-Hong Fung, Martin J. Schalij, Qing Zhang. Ernst E. van der Wall, Yat-Sun Chan, Shun-Ling Kong and Jeroen J. Bax. Left Ventricular Reverse Remodeling but Not Clinical Improvement Predicts Long-Term Survival After Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2005;112:1580-1586
58. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nadamanee K, Middlekauff HR, Singh BN. Long-term efficacy of Amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995;

76:47–50.

59. Cleland J.G.F., Coletta A.P., Lammiman M. et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology meeting 2005: CARE-HF extension study, ESSENTIAL, CIBIS-III, S-ICD, ISSUE-2, STRIDE-2, SOFA, IMAGINE, PREAMI, SIRIUS-II and ACTIVE // *Eur.J.Heart Fail.* – 2005. – Vol.7, № 6. – P.1070-1075
60. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E. et al. The CARE-HF study (Cardiac resynchronization in Heart failure study): rationale, design and end-points // *Eur.J.Heart Fail.* – 2001. – Vol.3, № 4. – P.481-489
61. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–49
62. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352: 1594 –1597
63. Cleland, J. G. F., Freemantle, N., Erdmann, E. et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *European journal of heart failure* 2012, 14(6), 628–634.
64. 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
65. D Ascia C., Cittadini A., Monti M.G. et al. Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor- α expression, and apoptotic death in failing human myocardium // *Eur. Heart J.*- 2006.–Vol.27, № 2.–P.201-206
66. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol* 1996;78: 1433–6.
67. Daubert J.C., Ritter P., Le Breton H. et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins// *PACE.* 1998; 21: 239-45.

68. Dekker AL, Phelps B, Dijkman B, van der Nagel T, van der Veen FH, Geskes GG, Maessen JG. Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: optimal pace site selection with pressure-volume loops. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1641–1647
69. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, Elvan A, Misier AR, Beukema WP, van Hemel NM. 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.
70. Derval N, Steendijk P, Gula LJ, Deplagne A, Laborderie J, Sacher F, Knecht S, Wright M, Nault I, Ploux S, Ritter P, Bordachar P, Lafitte S, Reant P, Klein GJ, Narayan SM, Garrigue S, Hocini M, Haissaguerre M, Clementy J, Jais P. Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites: the lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:566 –575
71. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, 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;29:2388-442
72. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2010;31:2677–2687
73. Dong K, Shen WK, Powell BD, Dong YX, Rea RF, Friedman PA, Hodge DO, Wiste HJ, Webster T, Hayes DL, Cha YM. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2010;7:1240–1245

74. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160–5
75. Douchet M.P., Quiring E., Vi-Fane R. et al. Optimizing the hemodynamic performance of the DDD pacemaker : impact of the atrioventricular delay on the pulmonary venous flow pattern. *PACE* 1998; 21: 2261-8
76. Duncan A.M., Lim E., Clague J. et al. Comparison of segmental and global markers of dyssynchrony in predicting clinical response to cardiac resynchronization. *Eur Heart J.* 2006; 27(20):2426-32
77. Epstein A, DiMarco J, Ellenbogen K, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1–e62
78. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices); American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;117:e350–e408.

79. Etienne Y, Mansourati J, Gilard M, Valls-Bertault V, Bosch J, Benditt DG et al. Evaluation of left ventricular based pacing in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:1138–40

80. 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

81. Ferreira AM, Adragao P, Cavaco DM, Candeias R, Morgado FB, Santos KR, Santos E, Silva JA. 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

82. Foster A, Gold M, McLaughlin J. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg* 1995;59:294–300

83. Fung JW, Yu CM, Chan JY, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on incidence of atrial fibrillation in patients with poor left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2005;96:728 –31

84. Fung JW, Yu CM, Yip G, Zhang Y, Chan H, Kum CC, Sanderson JE. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart*. 2004;90:17–19

85. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society

of Cardiology Committee for Practice Guidelines; Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:854–906

86. Gabe B, Bleeker, Martin J, Schalij, Jeroen J, Bax. Importance of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy // *Eur. Heart J.* 2007. – Vol.28. – P.1182–1183

87. Galizio N.O., Pesce R., Valero E. et al. Which patients with congestive heart failure benefit from biventricular pacing? // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2003. – Vol.26, № 1, Pt2. – P.158-161

88. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:719–726

89. Gasparini M, Auricchio A, Lamb B, et al. Four year survival in 1285 patients undergoing cardiac resynchronization therapy (CRT): the importance of atrioventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114 Suppl:II717

90. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, Curnis A, Vogt J, Klersy C; Multicentre Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. 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.

91. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, Pini D, Ceriotti C, Gronda E, Klersy C, Fratini S, Klein HH. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression

- progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:734–743
92. Gaurav A. Upadhyay, MD,* Niteesh K. Choudhry, MD, PHD,† Angelo Auricchio, MD, PHD,‡ Jeremy Ruskin, MD,* Jagmeet P. Singh, MD, PHD* Cardiac Resynchronization in Patients With Atrial Fibrillation A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 52, No. 15, 2008: 1239-1247
 93. Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006;114:1202-13
 94. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure—the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:311–320
 95. Greenberg N.L., Fistenberg M.S., Castro P.L. et al. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation.* 2002; 105(1): 99-105
 96. Guardigli G., Ansani L., Percoco G.F. et al. AV delay optimization and management of DDD paced patients with dilated cardiomyopathy// *PACE* 1994, 17 (part 2):1984–1988
 97. Gürtl B, Kratky D, Guelly C, Zhang L, Gorkiewicz G, Das SK, et al. Apoptosis and fibrosis are early features of heart failure in an animal model of metabolic cardiomyopathy. *Int J Exp Pathol* 2009; 90: 338-346
 98. Hay I, Melenovsky V, Fetis B, Judge DP, Kramer A, Spinelli J, Reister C, Kass DA, Berger RD. Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation and atrioventricular nodal block. *Circulation* 2004;110:3404–3410
 99. Hawkins, N. M. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony *European heart journal* 2006, 27(11), 1270–1281

100. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): A randomized trial. *Lancet* 2000; 356:1789–1794
101. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006;114:18 –25
102. Iler MA, Hu T, Ayyagari S, Callahan TD 4th, Civello KC, Thal SG, et al. Prognostic value of electrocardiographic measurements before and after cardiac resynchronization device implantation in patients with heart failure due to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008; 101: 359-363
103. Jagmeet P. Singh, MD, DPhil*; Helmut U. Klein, MD*; David T. Huang, MD; Sven Reek, MD; Malte Kuniss, MD; Aurelio Quesada, MD; Alon Barsheshet, MD; David Cannom, MD; Ilan Goldenberg, MD; Scott McNitt, MS; James P. Daubert, MD; Wojciech Zareba, MD; Arthur J. Moss, MD. Left Ventricular Lead Position and Clinical Outcome in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial–Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Trial. *Circulation*. 2011;123:1159-1166
104. Jeff S. Healey, MD, MSc; Stefan H. Hohnloser, MD; Derek V. Exner, MD; David H. Birnie, MD; Ratika Parkash, MD, MSc; Stuart J. Connolly, MD; Andrew D. Krahn, MD; Chris S. Simpson, MD; Bernard Thibault, MD; Magdy Basta, MD; Francois Philippon, MD; Paul Dorian, MD; Girish M. Nair, MBBS; Soori Sivakumaran, MD; Elizabeth Yetisir, MSc; George A. Wells, PhD; Anthony S.L. Tang, MD; on behalf of the RAFT Investigators. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Permanent Atrial Fibrillation Results From the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2012;5:566-570
105. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, Arshad A, Pierce W, Aziz EF, Mandava A, Mittal S, Steinberg JS. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1050–1055

106. Kataoka H. Hemodynamic effect of physiologic dual chamber pacing in a patient with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy: a case report/ PACE 1991; 14: 1330-5
107. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, Redfield MM, Jenkins LS, Mianulli M, Wilkoff B. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT Investigators. J Interv Card Electrophysiol 1998;2:121–35
108. Khan MN, Jais P, Cummings JE, Sanders P, Kautzner J, Hao S et al. Progression of atrial fibrillation in the pulmonary vein antrum isolation vs. AV node ablation with biventricular pacing for treatment of atrial fibrillation patients with congestive heart failure trial (PABA-CHF). Heart Rhythm 2006;3:S36.
109. Knaapen P., Lammertsma A.A., Visser F.C. Enhancement of perfusion reserve by cardiac resynchronization therapy// Eur. Heart J.– 2005 - Vol.26, № 14.– P.1447-1448
110. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. 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
111. Kurzidim K, Reinke H, Sperzel J, Schneider HJ, Danilovic D, Siemon G, Neumann T, Hamm CW, Pitschner HF. Invasive optimization of cardiac resynchronization therapy: role of sequential biventricular and left ventricular pacing. Pacing Clin Electrophysiol 2005;28:754–761
112. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter P, Mabo P, Gras D et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with endstage heart failure. J Am Coll Cardiol 1998;32:1825–31
113. Leclercq C, Victor F, Alonso C, Pavin D, Revault d'Allones G, Bansard JY, Mabo P, Daubert C. Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation. Am J Cardiol 2000;85:1154–1156

114. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, Fossati F, Anselme F, Davy JM, Sadoul N, Klug D, Mollo L, Daubert JC. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30 Suppl 1:S23–S30
115. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780–7
116. Leon A, Abraham W, Brozena S, Daubert JP, Fisher WG, Gurley JC, Liang CS, Wong G. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 2298–2304
117. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1258–63
118. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. 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
119. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121(7):e46-e215
120. Lindner O., Vogt J., Kammeier A. et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on global and regional oxygen consumption and myocardial blood flow in patients with nonischemic and ischemic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*—2005.— Vol.26, №1.—P.70-76
121. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2D–8D

122. 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, № 5. – P.381-390
123. McLeod, C. J., Shen, W. K., Rea, R. F. et al. Differential outcome of cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm journal* 2011, 8(3), 377–382
124. McMurray, J. J. V., Adamopoulos, S., Anker, S. D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC *European heart journal* 2012, 33(14), 1787–1847
125. Mele D., Pasanisi G., Capasso F. et al. Left intraventricular myocardial deformation dyssynchrony identifies responders to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2006; 27 (8):1070-1078
126. Melenovsky V, Hay I, Fetters BJ, Borlaug BA, Kramer A, Pastore JM et al. Functional impact of rate irregularity in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2005;26:705–11.
127. Merchant FM, Heist EK, McCarty D, Kumar P, Das S, Blendea D, Ellinor PT, Mela T, Picard MH, Ruskin JN, Singh JP. Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes. *Heart Rhythm.* 2010;7:639–644
128. Merchant FM, Heist EK, Nandigam KV, Mulligan LJ, Blendea D, Riedl L, McCarty D, Orencole M, Picard MH, Ruskin JN, Singh JP. Interlead distance and left ventricular lead electrical delay predict reverse remodeling during cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:575–582
129. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, Boersma E, van Erven L, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Comparison of response to cardiac resynchronization

- therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1506–1509
130. Moonen M et al. Impact of contractile reserve on acute response to cardiac resynchronization therapy // *Cardiovascular Ultrasound*. –2008. P-6-65
131. Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes M, Foster E et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT): design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:34–43
132. Moss, A. J., Hall, W. J., Cannom, D. S. et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events *New England Journal of Medicine* 2009, 361(14), 1329–1338
133. Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T, Starling RC, Wilkoff BL, Tang WH. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:765–773
134. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S, Agler D, Popovic ZB, Starling RC, Wilkoff BL, Thomas JD, Grimm RA. Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006;97:1615–1621
135. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, et al: Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circulation* 2000;102(25):3053-3059
136. Nishimura R.A., Hayes D.L., Holmes D.R. et al. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction, an acute Doppler and catheterization study/ *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 281-8
137. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344: 1043–51

138. Peichl P, Kautzner J, Cihak R, Bytesnik J. The spectrum of inter- and intraventricular conduction abnormalities in patients eligible for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27: 1105–1112
139. Porciani MC, Dondina C, Macioce R, Demarchi G, Pieragnoli P, Musilli N, Colella A, Ricciardi G, Michelucci A, Padeletti L. Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005;95:1108–1110
140. QIAO Qing, DING Li-gang, HUA Wei, CHEN Ke-ping, WANG Fang-zheng and ZHANG Shu. Potential predictors of non-response and super-response to cardiac resynchronization therapy *Chin Med J* 2011;124(9):1338-1341
141. Relationship between sinus rhythm, treatment and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. The AFFIRM investigators. *Circulation* 2004; 109:1509–1513
142. Remme WJ. The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation trial (CARMEN)—rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15:69 –77
143. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:346–50.
144. Rickard J, Kumbhani DJ, Popovic Z, Verhaert D, Manne M, Sraow D, et al. Characterization of super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2010; 7: 885-889
145. Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace.* 1999;1:126–130
146. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisemberg MJ, Green M, Kus T, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:913–920

147. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–77
148. Sabbah HN, Sharov VG, Lesch M, Goldstein S. Progression of heart failure: a role for interstitial fibrosis. *Mol Cell Biochem* 1995; 147: 29-34
149. Sack S., Franz R., Dagues N. et al. Can right-sided atrioventricular sequential pacing provide benefit for selected patients with severe congestive heart failure? // *Am. J. Cardiol.* - 1999. - Vol.83. - P.124D-129D
150. Savelieva I, John Camm A. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace* 2004;5 Suppl 1:S5–19
151. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK. et al. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9: 13-21
152. Saxon LA. Does cardiac resynchronization therapy reduce the incidence of atrial fibrillation, and does atrial fibrillation compromise the cardiac resynchronization therapy effect? *Heart Rhythm* 2007;4: S31–3
153. Saxon LA, Olshansky B, Volosin K, Steinberg JS, Lee BK, Tomassoni G, Guarnieri T, Rao A, Yong P, Galle E, Leigh J, Ecklund F, Bristow MR. Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:764 –768.
154. Schuster P., Faerestrand S., Ohm O.-J. Colour tissue velocity imaging can show resynchronisation of longitudinal left ventricular contraction pattern by biventricular pacing in patients with severe heart failure. *Heart.* 2003; 89 (8): 859 – 864
155. Segerson NM, Sharma N, Smith ML, Wasmund SL, Kowal RC, Abedin M, Macgregor JF, Pai RK, Freedman RA, Klein RC, Wall TS, Stoddard G, Hamdan

- MH. The effects of rate and irregularity on sympathetic nerve activity in human subjects. *Heart Rhythm* 2007;4:20–26
156. Shamin W., Francis D.P, Yousuffuddin M. et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 1999; 70: 171-178
157. Sinha AM, Filzmaier K, Breithardt OA, Kunz D, Graf J, Markus KU et al. Usefulness of brain natriuretic peptide release as a surrogate marker of the efficacy of long-term cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:755–8
158. Simantirakis E., Skolidis E., Parthenakis F. et al. Impact of atrioventricular delay on heart rate variability of paced patients with and without heart failure // *Int. J. Cardiol.* 1995; 52: 235-239
159. Singh JP, Fan D, Heist EK, Alabiad CR, Taub C, Reddy V, Mansour M, Picard MH, Ruskin JN, Mela T. Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2006;3:1285–1292
160. Sogaard P, Eglebad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BO, Hansen PS, Mortensen PT. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2002;106:2078–2084
161. Sogaard P., Hassager C. Tissue Doppler imaging as a guide to resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2004. – V. 19, № 5. – p. 447-451
162. Steinberg J, Sadaniantz A, Kron J, Krahm A, Denny D, Daubert J, Campbell B, et al. Analysis of cause specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109:1973–1980
163. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, Pochet T, Salo R, Kramer A, Spinelli J. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in

- patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38: 1957–1965
164. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:1985–1990
 165. St John Sutton MG, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moye LA, Dagenais GR, Lamas GA, Klein M, Sussex B, Goldman S. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction: the protective effects of captopril. *Circulation*. 1994;89: 68 –75
 166. Strickberger SA, Conti J, Daoud EG, et al. Patient selection for cardiac resynchronization therapy: from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;111:2146 –50.
 167. Strauer BE, Brehm M, Zeus T. et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913–1918
 168. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385–2395
 169. Tondo C, Mantica M, Russo G, Avella A, De Luca L, Pappalardo A, Fagundes R, et al. Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:962–970

170. Ueng KC, Tsai TP, Tsai CF, Wu DJ, Lin CS, Lee SH et al. Acute and longterm effects of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker in symptomatic patients with chronic lone atrial fibrillation and normal ventricular response. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:303–9
171. Ukkonen H., Beanlands R.S.B., Burwash I.G. et al. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism // *Circulation*.–2003.–Vol.107, №1.–P.28-31
172. Urheim S., Edvardsen T., Torp H. et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 2000; 102 (10): 1158-1164
173. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi L, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROPSECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J* 2009; 30: 2470-2477
174. Vanderheyden M, De Backer T, Rivero-Ayerza M, Geelen P, Bartunek J, Verstreken S, De Zutter M, Goethals M. Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2005;2:1066–1072
175. Van Gelder B, Bracke F, Meijer A, Laverveld L, Pijls N. Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:1500–1503
176. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. Rate control versus electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation study group. *N Engl J Med* 2002; 347:1834–1840
177. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H 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;28:2256–95
178. Varma C., O'Callaghan P., Mahon N.G. et al. Effect of multisite pacing on ventricular coordination. *Heart*. 2002; 87 (4): 322-328
 179. Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a populationbased cohort. The Framingham Heart Study. *J Am Med Assoc* 1994; 271:840–844.
 180. Vidal B, Delgado V, Mont L, Poyatos S, Silva E, Angeles Castel M, et al. Decreased likelihood of response to cardiac resynchronization in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 283-287
 181. Vidal B, Sitges M, Marigliano A, Delgado V, Dí'az-Infante E, Azqueta M, Tamborero D, Tolosana JM, Berruezo A, Pe'rez-Villa F, Pare' C, Mont L, Brugada J. Optimizing the programation of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2007;100:1002–1006
 182. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1697–702
 183. Whinnett ZI, Davies JER, Willson K, Manisty CH, Chow AW, Foale RA, DaviesDW, Hughes AD, Mayet J, Francis DP. Haemodynamic effects of changes in atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronisation therapy show a consistent pattern: analysis of shape, magnitude and relative importance of atrioventricular and interventricular delay. *Heart* 2006;92:1628–1634
 184. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288: 3115–3123
 185. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8:1088–1094

186. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138–44
187. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, et al., Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) investigators. *N Engl J Med* 2002; 347:1825–1833
188. 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. – Vol.289, № 20. – P.2685-2694
189. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, Mollema SA, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, Bax JJ. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1402–1409.
190. Yu C., Bah J., Monaghan M. et al. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony for predicting a favorable response to cardiac resynchronization therapy // *Heart*. – 2004. – V. 90, Suppl VI. – 17-22
191. Yu C.M., Bleeker G.B., Fung J.W. et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005; 112(11):1580-1586
192. 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. – Vol.105. – P.438-45
193. Zareba W. Atrial fibrillation and heart failure. *Folia Cardiol* 2006; 13:443–445.

