

**КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ
ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ***Ben Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel, ¹Медтроник, Новосибирск, Россия*

Несмотря на увеличивающиеся показатели выживаемости, достигаемые с помощью новых фармацевтических средств, пятилетняя смертность у больных с диагнозом сердечная недостаточность (СН) составляет 50% [1, 2], причем в большинстве своем летальные исходы наступают внезапно и непредсказуемо.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) у пациентов с СН, имеющих функциональные классы II и III по NYHA, имеет место в 64% и 59%, соответственно, в то время как у пациентов IV класса, имеющих наибольшие симптоматику СН и тяжесть заболевания, частота ВСС снижается до 33%; наоборот, значение декомпенсации СН в структуре смертности пациентов возрастает с увеличением функционального класса и составляет 12% среди пациентов II класса, 26% - III и 56% при IV классе СН [3]. Среди 309 пациентов исследования CARE-HF, получавших оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), 40,9% умерли внезапно [4].

Для первичной и вторичной профилактики ВСС у пациентов, являющимися кандидатами или реципиентами кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ), ВСС может быть предотвращена с помощью имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) вместе с КРТ, то есть посредством универсальной КРТ-Д (Д-дефибриллятор) системы (КРТ вместе с ИКД), либо дополнения КРТ устройства при помощи ИКД до КРТ-Д.

Вторичная профилактика ВСС у пациентов, получивших КРТ, может быть выполнена в соответствии с существующими рекомендациями, принятыми в странах Европы и США, где данная процедура является повседневной практикой (следует помнить, что дополнение КРТ до КРТ-Д имеет некоторые ограничения, такие как сложность имплантации и более высокий риск осложнений, особенно инфекционных, в сравнении с первичной имплантацией).

Напротив, первичная профилактика ВСС у пациентов-кандидатов для КРТ, остается предметом оживленной дискуссии как в литературе (например, J Am Coll Cardiol от 20 декабря 2005 г.), так и во время медицинского съездов (например, HRS сессии 2006-2007 гг и Cardioslim 2006 г). Обсуждаются две возможности:

а. Насколько значимо дополнительное преимущество, обусловленное использованием ИКД в дополнение к КРТ? Другими словами, показана ли имплантация ИКД каждому пациенту, имеющему показания для КРТ?

б. Существует ли ниша для КРТ без ИКД-поддержки в лечении СН с диссинхронией [5] или другими словами, какова роль КРТ-Д систем в первичной профилактике ВСС в сравнении с КРТ?

Целью данной статьи является обсуждение первичной профилактики ВСС у пациентов являющимися кандидатами для лечения КРТ.

© И.Овсыщер, Е.Соболева

Первичная профилактика ВСС у КРТ-пациентов

КРТ внесла существенные изменения в лечение пациентов с медикаментозно-рефрактерной СН, сочетающейся с сердечной диссинхронией. К настоящему времени завершены 8 крупных рандомизированных клинических исследований, посвященных КРТ [6-10], выводы которых были недавно опубликованы [6-8]. В данных исследованиях наиболее часто в качестве первичных конечных задач использовался функциональный статус. Значительное улучшение пробы 6-минутной ходьбы было продемонстрировано параллельно с улучшением показателей функционального класса, качества жизни и потребления кислорода во время проведения метаболических проб. КРТ увеличивает фракцию выброса, снижает частоту госпитализации по причине СН, при этом наибольшего эффекта удается достичь у пациентов, исходно имеющих III и IV классы NYHA [6].

Несколько рандомизированных исследований было посвящено изучению летальности. Объединенные данные 7 рандомизированных исследований (CARE-HF не включено) сообщают о позитивном влиянии КРТ на показатели летальности вследствие прогрессирования СН [6]. Как было показано в этих исследованиях [6], КРТ значительно снижает общую летальность, и эффект КРТ становится очевидным уже спустя 3 месяца после имплантации.

Два последних исследования, COMPANION [9] и CARE-HF [4, 10] изначально были сфокусированы на изучении заболеваемости и смертности от СН сочетающейся с диссинхронией. В исследование COMPANION были включены 1634 пациента с III/IV NYHA классами СН, QRS>120 мс и фракцией выброса левого желудочка $\geq 35\%$, получавших ОМТ. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:2:2 в соответствии с получаемым лечением: ОМТ, ОМТ+КРТ-П (П-пейсинг), то есть исключительно КРТ, и ОМТ+КРТ-Д, то есть КРТ+ИКД. Первичными конечными задачами исследований были комбинация общей летальности и частота госпитализаций. Вторичные конечные задачи включали анализ общей летальности, сердечно-сосудистой заболеваемости и толерантность к физической нагрузке. Исследование COMPANION продемонстрировало снижение общей летальности и госпитализации в течение 16 месяцев наблюдения. В сравнении с группой пациентов, получающих только ОМТ, у больных с КРТ-П и КРТ-Д наблюдались снижение общей летальности и госпитализаций, связанных с СН (34%, $P=0,002$ и 40%, $P=0,001$, соответственно). В показателях летальных исходов, в особенности при сравнении с ОМТ, КРТ-П снижает общую летальность на 24% ($P=0,06$), что статистически недостоверно, в то время как КРТ-Д в комби-

нации с ОМТ способствует статистически значимому снижению риска смерти от всех причин, что составляет 36% ($P=0,003$) [9].

Впоследствии исследование CARE-HF продемонстрировало отчетливое позитивное влияние на выживаемость после КРТ (404 пациента) в сравнении с группой ОМТ (409 пациентов) в течение среднего периода наблюдения 37,4 месяцев [4]. В группе ОМТ показатели общей и ежегодной летальности были 38,1% и 12,2%, соответственно, в группе КРТ - 24,7% и 7,9%, соответственно ($P<0,0001$). Наблюдалось значительное снижение риска смерти вследствие СН сочетающейся с сердечной диссинхронией (15,8% против 9,3% смертей в течение 3 лет либо 5,1% против 3,0% ежегодно; $P<0,003$) и ВСС (13,4% против 7,8% в течение 3 лет или 4,3 против 2,5% ежегодно; $P<0,005$).

В первоначальном отчете CARE-HF, ВСС в группе пациентов с КРТ была несколько выше, чем в группе ОМТ: 35% против 32%, соответственно [10]. Высказывалось предположение, что в основном снижение смертности происходило за счет снижения смертей, ассоциированных с СН [10]. Данное предположение согласуется с концепцией о КРТ, как о терапии, приводящей к улучшению сердечной функции и эффективности работы сердечной мышцы, что объясняет улучшение симптомов и исход. Улучшение сердечной функции, как ожидалось, приведет к снижению частоты развития злокачественных аритмий, что в конечном итоге будет способствовать снижению ВСС [11].

Однако, даже если некоторые исследования наводят на мысль об антиаритмических свойствах КРТ [4, 10-14], и существуют определенные теоретические и практические данные о том, что бивентрикулярная (БиВ) стимуляция может быть использована для подавления серьезных желудочковых аритмий [15, 18], учитывая обобщенные результаты крупномасштабных исследований (COMPANION и CARE-HF) нет ни одного доказательства антиаритмического эффекта КРТ [4, 9, 10]. Более того, антиаритмические преимущества КРТ не были продемонстрированы в двух последовательных крупных исследованиях, непосредственно адресованных вопросу возможного снижения частоты развития аритмий при использовании КРТ-Д в сравнении с традиционной ИКД-терапией [19, 20]. Недавно опубликованный мета-анализ больших рандомизированных исследований, посвященных КРТ [21], не выявил статистически значимого эффекта КРТ на частоту встречаемости желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ) в сравнении с терапией ИКД. Кроме того, нельзя исключить риск индукции аритмий БиВ стимуляцией и предположение о том, что улучшение сердечной функции, способствуя снижению смертности от декомпенсации СН, увеличивает тем самым риск ВСС. Как было отмечено выше, ВСС наиболее часто наблюдается у пациентов с легкой и умеренной СН, чем у пациентов с тяжелой СН [3]. Поскольку КРТ способствует значительному увеличению функциональных возможностей, пациенты перемещаются в более высокий функциональный класс NYHA и, таким образом, относительное количество пациентов с ВСС должно нарастать [22]. Более того, важные экспериментальные и клинические на-

блюдения свидетельствуют о потенциальном проаритмическом риске развития желудочковых аритмий, ассоциированном с КРТ [22, 23].

Возникает два вопроса:

- а. Обладает ли КРТ проаритмическим эффектом *per se* за счет бивентрикулярной (БиВ) стимуляции?
- б. Приводит ли значительное улучшение сердечной функции к снижению смертности по причине декомпенсации СН и пропорциональному или абсолютному росту ВСС?

В исследовании, выполненном Medina-Ravell и соавт. [23], у 29 пациентов с СН сочетающейся с сердечной диссинхронией производилось измерение QT и JT- интервалов, а также трансмуральной дисперсии реполяризации во время правожелудочковой (ПЖ) эндокардиальной стимуляции, БиВ-стимуляции и левожелудочковой (ЛЖ) эпикардиальной стимуляции. Сбор данных производился до операции, 24 часа после операции и в течение первого периода наблюдения, приходившегося на 1-2 недели после операции. ЛЖ эпикардиальная и БиВ-стимуляция приводили к значительному удлинению интервалов QT и JT. Также ЛЖ стимуляция способствовала увеличению трансмуральной дисперсии реполяризации. Частые R-на-T экстрасистолы, возникающие при БиВ и ЛЖ стимуляции, но полностью исчезающие при ПЖ эндокардиальной стимуляции, наблюдались у четырех пациентов, у одного из которых появились множественные эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ, а у другого ЖТ в форме *torsade de pointes* (TdP). Данные наблюдения позволили предположить, что у некоторых пациентов с удлинением QT интервалом, развившимся вторично на фоне СН, дисбаланса электролитов или приема антиаритмических препаратов III класса, БиВ и ЛЖ-стимуляция способствуют увеличению интервала QT и трансмуральной дисперсии реполяризации, что может обуславливать потенциальный риск развития TdP. Таким образом, КРТ может инициировать ЖТ/TdP посредством изменения трансмуральной последовательности активации, в сущности, изначально гетерогенного миокарда желудочков, а также с помощью выраженного увеличения QT интервала и дисперсии реполяризации как результата ранней реполяризации эпикарда и задержки активации и реполяризации средних слоев миокарда [24].

Клеточные механизмы, лежащие в основе изменений реполяризации желудочков, зависящих от места стимуляции, изучены на экспериментальной модели [24]. Позднее были изучены клеточные основы удлинения интервала QT после изменения направления активации стенки ЛЖ и влияние М-клеток на дисперсию реполяризации. Задержка активации и реполяризации М-клеток в ассоциации с ранней реполяризацией эпикардиальных клеток, может создавать субстрат для *re-entry* [24]. В другом исследовании изучалась роль межжелудочковой задержки и места стимуляции в развитии желудочковых аритмий в ходе БиВ или ЛЖ стимуляции [25] у перфузированных по Landerdorff ишемических сердец морских свинок. При наличии ишемии, БиВ-стимуляция высоким вольтажом с длинной межжелудочковой задержкой способствовала индукции желудочковых аритмий.

Развитие или усугубление желудочковых тахикардий, наблюдающееся непосредственно после КРТ имплантации послужило темой трех сообщений [26-28]. В одном из них [28], удлинение QT интервала имело место в течение первого часа после имплантации; данное явление было ассоциировано с желудочковой бигеминией. Некоторое время спустя, были зарегистрированы множественные пробежки TdP. Нарушения электролитного баланса и эффекты лекарственных препаратов были исключены. Вследствие наличия множественных пробежек желудочковых тахикардий в течение нескольких часов, ЛЖ стимуляция была прекращена. Желудочковые аритмии немедленно исчезли, и QT интервал возвратился к исходному значению [28].

О проаритмическом эффекте КРТ сообщалось также исследователями MUSTIC [29]. КРТ является возможным источником индукции мономорфной ЖТ у пациентов с ишемической дилатационной кардиомиопатией [30], также как и у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией [31]. Имплантация КРТ может вызывать «электрический шторм» в виде ЖТ [32]. После отключения БиВ-стимуляции «электрический шторм» прекратился. Возвращение (репрограммирование) к КРТ, после прекращения «электрического шторма», вновь индуцировало, идентичную предыдущей мономорфную ЖТ, что доказывает наличие причинных связей между КРТ и развитием ЖТ [32]. Данные наблюдения согласуются с описанными ранее фокусами мономорфной ЖТ при неишемической дилатационной кардиомиопатии [33]. Более детальный анализ потенциального проаритмического эффекта КРТ был опубликован недавно [34, 35].

Вышеописанные наблюдения обращают внимание на характерный для КРТ дизайн: одновременная стимуляция эндокарда ПЖ и эпикарда ЛЖ, что вызывает нефизиологическую последовательность активации желудочков. Это может усиливать трансмуральную гетерогенность реполяризации и, как следствие, удлинять QT интервал. Пациенты, получившие КРТ в дополнение к трансмуральной дисперсии, имеют значительную степень нарушений внутрижелудочковой и межжелудочковой проводимости и аномалии реполяризации. Все это, наряду с описанным ранее, замедлением активации и реполяризации М-клеток и ранней реполяризации эпикардальных клеток [24], создает аритмогенный субстрат.

Таким образом, существуют заслуживающие внимания экспериментальные данные и клинические наблюдения, свидетельствующие о потенциальном проаритмическом эффекте КРТ, хотя исследователи CARE-HF не получили доказательств повышенного риска ВСС у пациентов с КРТ [4]. В течение обеих фаз исследования CARE-HF [4, 10], ВСС встречалась менее часто, нежели смерть по причине декомпенсации СН. Однако, пропорциональный риск ВСС и смерти от декомпенсации СН был идентичен как в начальном отчете CARE-HF [10], так и во время продленной фазы исследования [4], что не подтвердило существование временной зависимости влияния КРТ на уровень внезапной смерти [5, 11]. Известно, что пропорциональное соотношение ВСС к летальности от СН (доля, %) выше/больше сре-

ди пациентов с менее тяжелым течением СН [3]. От КРТ следует ожидать снижения абсолютного количества внезапных смертей, но их пропорционального увеличения среди пациентов с более легким течением СН.

Данные исследования COMPANION позволили изучить причины смерти в популяции пациентов с СН сочетавшейся с сердечной диссинхронией, равно как и эффект терапии имплантируемыми устройствами. В целом, «сердечные» причины смерти были отмечены у 78% пациентов. СН или недостаточность насосной функции была наиболее частой причиной летального исхода (44,4%), далее следовала ВСС (26,5%) [9]. В группе пациентов КРТ-Д выявлено значительное снижение ВСС: на 56% по сравнению с группой ОМТ ($p < 0,006$); в то же время у больных с КРТ по сравнению с группой ОМТ, не было снижения уровня ВСС [9, 36]. Согласно исследованию COMPANION риск ВСС у КРТ-Д пациентов был в точности на 50% ниже, чем таковой у КРТ-П пациентов; в продленной фазе CARE-HF исследования (16 против 32%) [9, 10, 36, 37]. Данный факт убедительно свидетельствует о несомненных преимуществах дополнения ИКД для КРТ-реципиентов.

Таким образом, исследование COMPANION показало, что добавление ИКД обеспечивает дополнительную защиту от ВСС, а КРТ-Д обеспечивает статистически достоверное снижение общей летальности ($p = 0,003$). В противоположность данному положению, летальность вследствие СН имела одинаковую тенденцию к снижению как в КРТ, так и в КРТ-Д группах (соответственно, 29% и 27%, $p < 0,2$ для обоих показателей) [9, 36]. Более того, исследование COMPANION [38] показало, что добавление ИКД обеспечивает дополнительную защиту от ВСС у самых тяжелых больных с IV функциональным классом NYHA.

Основываясь на результатах COMPANION и CARE-HF исследований, ESC (2005) ACC/AHA (2005) и Американское Общество Сердечной Недостаточности (HFSA) в современных руководствах по лечению СН (2006) [39] изменили класс показаний для КРТ со II на I. В разделе «Профилактическая имплантация ИКД» руководства HFSA для лечения СН сочетающейся с сердечной диссинхронией [39], содержатся объединенные рекомендации для КРТ-Д: «Сопутствующая имплантация ИКД должна быть проведена пациентам, подвергающимся имплантации КРТ в соответствии с рекомендациями 9.7-9.8, уровень доказательности B». (Рекомендации 9.7-9.8 являются стандартными показаниями для КРТ, одобренными ESC, ACC, AHA и HRS). Данные показания для КРТ-Д весомо поддерживаются предыдущими данными MADIT-II [40], и более поздними данными SCD-HeFT [41], поскольку упомянутые исследования включали популяцию пациентов с показаниями для КРТ.

В недавних рекомендациях ACC/AHA и ESC [42] по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и предотвращению ВСС отмечено: «ИКД терапия рекомендована для первичной профилактики для снижения общей летальности посредством снижения ВСС у пациентов с дисфункцией ЛЖ вследствие ранее перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), не менее 40 дней после ИМ, фракцией выброса ЛЖ менее, либо равной

30%-40% и имеющих функциональный класс по NYHA II или III, с оптимальной медикаментозной терапией и имеющих обоснованный прогноз для выживания с хорошим функциональным статусом более чем 1 год» (Класс I, Уровень доказательности A, секция 8.1. Дисфункция ЛЖ вследствие перенесенного ИМ) и «ИКД терапия рекомендована для первичной профилактики для снижения общей смертности путем снижения ВСС у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), имеющих фракцию выброса ЛЖ менее либо равной 30%-35%, функциональный класс NYHA II или III, с оптимальной медикаментозной терапией и имеющих обоснованный прогноз для выживания с хорошим функциональным статусом более чем 1 год» (Класс I, уровень доказательности B, секция 9.1. Дилатационная кардиомиопатия (неишемическая) [42]. Важно отметить, что многие из пациентов с NYHA III функциональным классом после ИМ и с неишемической ДКМП являются кандидатами для КРТ. Как только КРТ показания для пациентов с функциональным классом NYHA II [43] будут приняты, для данной группы пациентов автоматически будет рекомендована КРТ-Д терапия. В этих же рекомендациях [42] показания для КРТ претерпели важные изменения (подчеркнуты в оригинальном тексте): «Бивентрикулярная стимуляция в отсутствие ИКД терапии является приемлемой для профилактики ВСС у пациентов с NYHA функциональными классами III или IV» (Секция 10. Сердечная Недостаточность). Однако, ниже в данной секции отмечено: «ИКД в сочетании с бивентрикулярной стимуляцией способен увеличить выживаемость и улучшить клиническую симптоматику у пациентов с тяжелой СН (NYHA функциональные классы III и IV) за период, превышающий краткосрочное наблюдение (1-2 года)» [42].

Клиническая интерпретация результатов исследований, посвященных предупреждению ВСС

1. Оба MADIT исследования продемонстрировали, что в сравнении с ОМТ, ИКД терапия значительно снижает показатели общей и аритмической смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца и сниженной фракцией выброса левого желудочка.
2. Результаты MUSTT показали, что у пациентов с ИКД риск остановки сердца или смерти в результате аритмии составляет 76% и сравним с таковым в группе пациентов, получивших только терапию антиаритмиками.
3. DEFINITE и SCD-HeFT исследования продемонстрировали, что неишемические пациенты живут дольше с ИКД за счет снижения как общей, так и аритмической смертности.
4. Основываясь на результатах множественных мультицентровых исследованиях КРТ убедительно продемонстрировала эффективность в снижении летальности и снижении госпитализаций от СН, улучшение функционального статуса и качества жизни. Добавление КРТ к ОМТ оказалось особенно эффективным, хорошо переносимым и безопасным для пациентов с III и IV классами NYHA.
5. До настоящего времени не существует веских доказательств того, что КРТ эффективно снижает ВСС. Напротив, теоретические, экспериментальные и некоторые

клинические данные свидетельствуют о проаритмическом потенциале бивентрикулярной стимуляции. Сочетанный анализ исследований CARE-HF и COMPANION выявил, что дополнение ИКД к КРТ, то есть, лечение сердечной недостаточности с помощью КРТ-Д, приводит к значительному снижению ВСС, способствуя снижению общей смертности на 63% по сравнению с КРТ-П (КРТ без ИКД) [9, 10, 36, 44].

6. Данные впечатляющие результаты нашли подтверждение в нерандомизированных исследованиях, проведенных в трех различных центрах, показавших значительное снижение летальности при использовании КРТ-Д в сравнении с КРТ-П и улучшение выживаемости у пациентов с сердечной недостаточностью при применении КРТ в комбинации с ИКД [18, 45, 46]. В другом недавнем исследовании [47], авторами оценивалась эффективность КРТ-Д при СН сочетавшейся с сердечной диссинхронией у пациентов с желудочковыми аритмиями. Основные результаты данного исследования имели отношение к первичной профилактике ВСС:

а. 21% пациентов, получивших соответствующую терапию ИКД (ЖТ/ФЖ) в течение двух лет амбулаторного наблюдения, не имели идентифицированных предикторов для ИКД терапии до имплантации;

б. одно и двухлетняя выживаемость была 99% и 96%, соответственно, и ни одного случая внезапной смерти не было зарегистрировано за двухлетний период (наибольшее количество - 35% и 32% ВСС в структуре всех смертей зафиксировано в CARE-HF исследовании [4, 10];

в. результаты, полученные в данной группе, сопоставимы с данными MADIT II и SCD-HeFT исследований; более того, в полном согласии с указанными исследованиями было и время первой соответствующей терапии с помощью дефибриллятора;

г. пациенты с и без предшествующих желудочковых аритмий имели сходные клинические эффекты в результате имплантации КРТ;

д. эффективность КРТ проявлялась улучшением функционального статуса, что соотносилось с результатами крупных рандомизированных исследований [6];

е. клинический ответ на КРТ характеризовался снижением количества ИКД терапий в сравнении с группой пациентов, не ответивших на терапию КРТ (24% пациентов), таким образом, ответ на КРТ был ассоциирован со снижением риска получаемой ИКД терапии.

Авторы данного сообщения [47], также как и другие [18, 45-48], пришли к выводу, что комбинация КРТ-ИКД (КРТ-Д) должна использоваться для всех пациентов, отобранных для КРТ. Данный вывод весомерно поддерживается наблюдениями, в которых КРТ пациенты, получившие дополнительно ИКД, наряду с клиническим ответом на КРТ демонстрировали снижение ИКД терапий в сравнении с группой нереспондентов [18, 45, 47]. Однако, несмотря на значительный эффект КРТ в снижении злокачественных аритмий среди пациентов с ИКД, получивших дополнение ИКД к КРТ (КРТ-Д) [18], лишь каждый пятый пациент с КРТ-Д получал ИКД терапию [47]. Результаты наблюдений Итальянских кардиологов, представляющие данные всех имплантаций КРТ, ИКД и КРТ-Д в Италии, (т.е., реальные данные в

отличие от выборочных данных рандомизированных клинических исследований), полностью подтверждают концепцию, что КРТ-Д может значительно снизить летальность у больных с СН [49].

В недавней публикации Rivera-Ayerza и соавт. [50], приводятся данные о том, что монотерапия КРТ способствует снижению общей летальности и не оказывает влияния на ВСС. Более того, данное исследование поддерживает мнение о том, что для тщательно отобранных пациентов с выраженной СН сочетающейся с сердечной диссинхронией оптимальным является КРТ-Д в дополнении к максимально допустимой медикаментозной терапии [51].

Тем не менее, понятен и скептицизм в отношении данных исследования COMPANION [5], обусловленный ограничениями любого рандомизированного исследования, такими как селекция пациентов и использование многофункциональных КРТ устройств в дополнение к сложным алгоритмам ИКД [52].

Вместе с тем, как было отмечено выше, КРТ-Д улучшает пробы 6-минутной ходьбы параллельно с улучшением показателей функционального класса, качество жизни, и потребление кислорода во время проведения метаболических проб; КРТ-Д снижает частоту госпитализации по причине СН, при этом наибольшего эффекта удается достичь у пациентов, исходно имеющих III и IV классы NYHA [7-10, 19, 20]. Более того, анализ COMPANION [53] показал, что летальность у больных с КРТ-Д существенно меньше по сравнению с ОМТ ($P < 0,03$); в тоже время КРТ не повлияло на ВСС по сравнению с ОМТ ($P < 0,64$).

Математическая модель, основанная на расчетах клинической и экономической эффективности (cost-effectiveness) КРТ-Д у больных с СН, сочетающейся с сердечной диссинхронией, показала, что КРТ-Д клинически и экономически более эффективен для предупреждения ВСС, чем КРТ-П, исключая тех у кого ожидаемая продолжительность жизни меньше года [54].

В настоящее время, при отсутствии четких официальных рекомендаций ESC, ACC/AHA и HRS в отношении КРТ-Д систем для пациентов с СН, клиницистам в ведении пациентов-кандидатов для КРТ, следует руководствоваться, как приведенными выше исследованиями о первичной профилактики ВСС, так и публикациями основанными на наблюдениях и моделирован-

ных расчетах о клинической и экономической эффективности (cost-effectiveness) КРТ-Д систем, а также и недавно дополненными стандартами лечения хронической СН, опубликованными Американским Обществом Сердечной Недостаточности (HFSA) в 2006 г. [39] и руководством ACC/AHA/ESC [42] по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти.

Попытки идентифицировать группу высокого риска по ВСС среди пациентов с СН имеют ограниченный успех. До сих пор не существует универсального маркера, позволяющего распознать, какой из пациентов, страдающих СН, погибнет скорее вследствие аритмии, а не в результате прогрессирования недостаточности насосной функции сердца [42, 49]. Недавнее исследование оценивает прогностическое значение различных клинических параметров и вероятность выживаемости пациентов, получивших ИКД, с 1980 г. (то есть, с момента первой имплантации, произведенной Michel Mirowski) до 2003 г. с периодом наблюдения до 2005 г. [55]. Выводы данного исследования таковы: не аритмические маркеры, а такие факторы, как функциональный статус сердечно-сосудистой системы (т.е., функциональный класс по NYHA), сопутствующие заболевания и степень повреждения миокарда выступают важнейшими предикторами неблагоприятного прогноза на протяжении всей истории использования ИКД. Следует полагать, продолжающиеся исследования (PACMAN, VecToR, MADIT-CRT и REVERSE) будут способствовать лучшему пониманию сравнительной роли КРТ-П и КРТ-Д в лечении пациентов с СН и сердечной диссинхронией и разрешат существующие сомнения. В соответствии с рекомендациями ACC/AHA/NASPE (2002) не менее 250 000 американцев могли быть отобраны для КРТ-П и другие 250 000 для КРТ-Д [6]. В 2005 г. более 73% КРТ имплантаций в США были представлены КРТ-Д устройствами [56] и в 2006 году данный показатель был более чем 90%. В большинстве стран Европы этот показатель колеблется между 50% и 70% [Euromed].

Таким образом, накопленные данные исследований по первичному предупреждению внезапной сердечной смерти у больных с сердечной недостаточностью, которые являются кандидатами для лечения КРТ, свидетельствуют в пользу имплантации КРТ-Д как оптимального решения этой задачи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Levy D, Kechahian S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1397-1402.
2. Johnson RA, Palacios I. Dilated cardiomyopathies of the adult (first of two parts). *N Engl J Med* 1982;307:1051-1058.
3. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
4. Cleland J, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006; 27:1928-1932.
5. Daubert JC, Leclercq C, Mabo P. There Is Plenty of Room for Cardiac Resynchronization Therapy Devices Without Back-Up Defibrillators in the Electrical Treatment of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2204-2007.
6. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Systematic Review: Cardiac Resynchronization in Patients with Symptomatic Heart Failure. *Ann Intern Med* 2004;141:381-390.
7. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac resynchronization therapy: part 1 - issues before device implantation; Part 2 - Issues During and After Device Implan-

- tion and Unresolved Questions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2153-67.
8. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac resynchronization therapy: part 1 - issues before device implantation; Part 2 - Issues During and After Device Implantation and Unresolved Questions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2168-82.
 9. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al., Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
 10. Cleland J, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
 11. Kies P, Bax JJ, Molhoek SG, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on inducibility of ventricular tachyarrhythmias in cardiac arrest survivors with either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;95:1111-1114.
 12. Garrigue S, Barold SS, Hocini M, Jaës P, Haësaguerre M, Clementy J. Treatment of drug refractory ventricular tachycardia by biventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:1700-1702.
 13. Thackray S, Coletta A, Jones P, Dunn A, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: Highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *CONTACT-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. Eur J Heart Fail* 2001; 3:491-494.
 14. Arya A, Haghjoo M, Dehghani MR, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2005; 2:1094-1098.
 15. Befeler B, Berkovits BV, Aranda JM, et al. Programmed simultaneous biventricular stimulation in man, with special reference to its use in the evaluation of intraventricular reentry. *Eur J Cardiol* 1979; 9:369-378.
 16. Daubert JC, Mabo P, Gras D, et al. Dual-site ventricular pacing for prevention of ventricular tachycardia in patients with intraventricular conduction block (abstract) *Eur JCPE* 1996; 6:134.
 17. Higgins SL, Yong P, Sheck D, et al. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy: Ventak CHF Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 824-827.
 18. Ermis C, Seutter R, Zhu AX, et al. Impact of Upgrade to Cardiac Resynchronization Therapy on Ventricular Arrhythmia Frequency in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2258-2263.
 19. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1454-1459.
 20. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: The MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003; 289:2685-2694.
 21. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-740.
 22. Ovsyshcher IE, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy for heart failure is showing great promise. *IMAJ* 2003;5:589-591.
 23. Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, et al. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization. Does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation* 2003; 107: 740-746.
 24. Fish JM, Di Diego JM, Nesterenko V, Antzelevitch C. Epicardial activation of left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization. Implications for biventricular pacing. *Circulation* 2004; 109:2136-2142.
 25. Garrigue S, Reuter S, Efimov IR, et al. Optical mapping technique applied to biventricular pacing: potential mechanisms of ventricular arrhythmias occurrence. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (1 Pt 2): 197-205.
 26. Guerra JM, WU J, Miller JM, et al. Increase in ventricular tachycardia frequency after biventricular implantable cardioverter defibrillator upgrade. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 1245-1247
 27. Di Cori A, Bongiorni MG, Arena G, et al. New-onset ventricular tachycardia after cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 12: 231-235.
 28. Turitto G, Haq S, Benson D, El-Sherif N. Torsade De Pointes: An Electrophysiological Effect of Cardiac Resynchronization? *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:520-522.
 29. Alonso C, Leclercq C, Caseau S, et al. Biventricular pacing has both arrhythmogenic and antiarrhythmic effects: results from MUSTIC study. *Eur Hear J Suppl.* 2002; 23:527A.
 30. Mykytsey A, Maheshwarl P, Dhrar G, et al. Ventricular tachycardia induced by biventricular pacing in patient with severe ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:655-658.
 31. Shukla G, Chaudhry M, Orlov M, Hoffmeister P, Hafjajee C. Potential proarrhythmic effect of biventricular pacing: Fact or myth? *Heart Rhythm* 2005; 2:951-956.
 32. Bortone A, Macia J-C, Leclercq F, Pasqui J-L. Monomorphic Ventricular Tachycardia Induced by Cardiac Resynchronization Therapy in Patient with Severe Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 327-330.
 33. Hsia HH, Callans DJ, Marchlinski FE. Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2003; 108: 704-710.
 34. Turitto G, El-Sherif N. Cardiac resynchronization therapy: Is it antiarrhythmic or proarrhythmic? In: Raviele A (ed.): *Venice Arrhythmias* 2005. Springer Verlag, 2005; 519-526.
 35. Fish MJ, Brugada J, Antzelevitch C. Potential Proarrhythmic Effects of Biventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2340-2347.

36. Carson P, Anand I, O'Connor C, et al. Mode of Death in Advanced Heart Failure The Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2329 - 2334.
37. Saxon LA. More is better with cardiac resynchronization therapy—but is it enough? *Eur Heart J* 2006; 27:1891-1892.
38. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of Cardiac Resynchronization Therapy With or Without a Defibrillator on Survival and Hospitalizations in Patients With New York Heart Association Class IV Heart Failure. *Circulation*. 2007; 115: 204-212.
39. Adams, KF, Lindenfeld J, Arnold JMO, et al. Executive Summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Cardiac Failure* 2006;12: 10-38.
40. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877-883.
41. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al., The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237.
42. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *Circulation*. 2006;114: 2006 Aug 25; [Epub ahead of print].
43. Ovsyshcher IE, Barold SS. Should Cardiac Resynchronization be Considered For the Primary Prevention of Heart Failure? In: S. Serge Barold and Philippe Ritter, eds. *Devices for Cardiac Resynchronization: Technologic and Clinical Aspects*. Springer, 2007, Ch. 9.
44. Rivera DA, Bristow MR. Cardiac resynchronization—a heart failure perspective. *ANE* 2005;10(4) Suppl: 16-23.
45. Ermis C, Lurie K, Zhu A, et al. Biventricular implantable cardioverter defibrillators improve survival compared with biventricular pacing alone in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 862-866.
46. Pappone C, Augello G, Vicedomini G, et al. Backup defibrillation prolongs survival in patients with indications for CRT by reducing sudden cardiac death (abstr). *Circulation* 2004; 110: III461.
47. Ypenburg C, Erven L, Bleeker GB, et al. Benefit of Combined Resynchronization and Defibrillator Therapy in Heart Failure Patients With and Without Ventricular Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 464-470.
48. Ermis C, Benditt DG. Cardiac resynchronization pacing without defibrillator capability: is this a viable option? *Europace* 2006 Jul;8(7): 499-501.
49. Gasparini M, Lunati M, Santini M, et al. Long-Term Survival in Patients Treated with Cardiac Resynchronization Therapy: A 3-Year Follow-Up Study from the InSync/InSync ICD Italian Registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:S2-S10.
50. Rivera-Ayerza M, Theuns DAMJ, Garcia-Garsia HM, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trails. *Eur Heart J* 2006; 27(22) November: 2682-2688.
51. Fauchier L, Poret P, Robin I, de Labriolle A, Girardeau C, Cosnay P, Babuty D. Different criteria of cardiac resynchronization therapy and their prognostic value for worsening heart failure or major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006 Feb 1;97(3): 393-9.
52. Chugh A, Scharf C, Hall B, et al. Prevalence and Management of Inappropriate Detection and Therapies in Patients with First-Generation Biventricular Pacemaker-Defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28 (1): 44-50.
53. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of Cardiac Resynchronization Therapy With or Without a Defibrillator on Survival and Hospitalizations in Patients With New York Heart Association Class IV Heart Failure. *Circulation*. 2007;115:204-212.
54. Yao G, Freemantle N, Calvert MG, et al. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J* 2007; 28, 42-51.
55. Tandri H, Griffith LS, Tang T, et al. Clinical course and long-term follow-up of patients receiving implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2006;3:762-768.
56. Morgan Stanley Equity Research North America. *Hospital Supplies & Medical Technology. Industry Overview*, March, 2006.