

ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, КАК ВОЗМОЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА БИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

Проводится сравнение возможностей электрокардиостимуляции левого желудочка и бивентрикулярной электрокардиостимуляции в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью, приводятся результаты рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диссинхрония, электрокардиостимуляция, ресинхронизирующая терапия, фракция выброса левого желудочка

A comparison is given of potentialities of both the left ventricular and biventricular cardiac pacing in treatment of patients with chronic heart failure; the results of randomized controlled studies are provided.

Key words: chronic heart failure, dyssynchrony, cardiac pacing, resynchronization therapy, left ventricular ejection fraction.

Систолическая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - социально значимое заболевание, не только имеющее неблагоприятный прогноз, но и существенно снижающее качество жизни. Существенные ограничения способности выполнения физических нагрузок затрудняют как обычную жизнь, так и реализацию профессиональных и жизненных планов, и являются причиной ранней инвалидизации. За последние 20 лет, в результате изменения принципов медикаментозного лечения ХСН, прежде всего, с использованием нейрогормональных модуляторов (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и антагонисты альдостерона) удалось существенно изменить прогноз пациентов и нередко достигать длительной (многолетней) стабилизации клинического состояния. Но и в этом случае ежегодная смертность пациентов с ХСН II-IV ФК превышает 10% в год и достигает 36% в течение 3-х лет [1]. Наиболее неблагоприятным прогнозом характеризуются пациенты с расширенным комплексом QRS и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). По данным исследования Vesnarinone Trial (VEST) [2] в условиях оптимальной медикаментозной терапии смертность пациентов с ХСН и длительностью комплекса QRS более 220 мс в пять раз выше, чем при значении QRS менее 90 мс. Это связывают с тем, что из-за замедленного распространения волны возбуждения по миокарду левого желудочка (ЛЖ) сокращение его отдельных сегментов существенно разобщено по времени, а интегральная эффективность систолы снижается. Процесс замедленного распространения возбуждения называют электрической диссинхронией, а процесс замедленного и неодновременного сокращения желудочков сердца - механической диссинхронией [3].

Для коррекции электрической диссинхронии, устранение которой влечет за собой коррекцию диссинхронии механической, был разработан метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [4]. Под СРТ обычно подразумевают бивентрикулярную (БВ) стимуляцию, при которой один электрод стимулирует правый желудочек (ПЖ), а другой - ЛЖ. В ПЖ электрод устанавливается через подключичную вену напрямую,

а электрод для стимуляции ЛЖ устанавливается или через коронарный синус или фиксируется к миокарду ЛЖ напрямую во время открытой операции на сердце. Сама идея СРТ подразумевает синхронную стимуляцию обоих желудочков сердца. Поэтому почти все рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), посвященные изучению эффективности СРТ, проводились с использованием БВ стимуляции [5, 6]. В результате было убедительно продемонстрировано, что успешная СРТ способна улучшать клиническое состояние, увеличивать переносимость физических нагрузок и уменьшать риск смерти декомпенсированных больных с фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ) менее 35%, QRS $\geq$ 120 мс и БЛНПГ [7]. Положительный эффект СРТ отмечен у пациентов с разной степенью декомпенсации и даже при I-II ФК ХСН [8].

Проблемами, которые по-прежнему требуют решения можно считать высокую стоимость стандартных приборов для СРТ, наличие существенного (до 30%) числа пациентов, не демонстрирующих положительной клинической динамики в ответ на применение СРТ, так называемых «не ответчиков», и возможное повышение риска внутрисердечного тромбоза при увеличении числа электродов. [9]

Теоретически, стимуляция исключительно ЛЖ, позволяющая нивелировать диссинхронию работы желудочков сердца, является еще одним возможным способом проведения СРТ. Предпосылкой к проведению клинических исследований по изучению возможностей применения стимуляции только ЛЖ являются результаты экспериментальных работ. В них было показано то, что у собак с вызванной искусственно сердечной недостаточностью и БЛНПГ стимуляция ЛЖ в равной степени с БВ стимуляцией улучшает систолическую функцию сердца [10]. В настоящем обзоре представлен анализ немногочисленных данных, характеризующих возможности использования изолированной стимуляции только ЛЖ с целью устранения диссинхронии у больных с ХСН, хотя имеющаяся доказательная база на сегодня достоверно меньше, чем для стандартной БВ стимуляции [11].

Основные исследования, представленные ниже, сравнивали эффективность изолированной ЛЖ и БВ стимуляции у пациентов с ХСН, широкими комплексами QRS и признаками диссинхронии. Первое - РКИ PATH CHF (the Pacing Therapies for Congestive Heart Failure study) имело перекрестный дизайн [12, 13]. Всех 42 больных с ХСН III-IV функционального класса (ФК) и расширенным комплексом $QRS \geq 120$ мс рандомизировали на 2 группы. В них последовательно, в течение одного месяца с месячным перерывом определяли эффективность изолированной ЛЖ и БВ стимуляции по повышению показателя потребления кислорода на максимуме нагрузки (пика $\dot{V}O_2$) по данным кардиореспираторного нагрузочного теста и по увеличению дистанции ходьбы по данным 6 мин теста ходьбы. В итоге 25 пациентов наблюдались в течение 9 мес. на режиме стимуляции, который, по решению врачей, оказался наиболее эффективным у данного пациента в уменьшении симптомов ХСН. У 13 пациентов проводилась изолированная ЛЖ стимуляция и у 12 БВ стимуляция. У пациентов как при ЛЖ, так и при БВ стимуляции наблюдался схожий положительный клинический эффект, что выражалось в увеличении дистанции 6 минутной ходьбы, повышении показателя потребления кислорода на максимуме нагрузки (пика $\dot{V}O_2$) по данным кардиореспираторного нагрузочного теста и улучшении качества жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни.

В следующем РКИ - PATH CHF II (the Pacing Therapies for Congestive Heart Failure study) - было включено 86 пациентов с ХСН III-IVФК, ФВ $\leq 30\%$, широким комплексом QRS (>120 мс), рандомизированных в 2 группы [14]. Всем больным ставился ЛЖ электрод, и последовательно в перекрестном режиме исследовалась эффективность постоянной изолированной ЛЖ стимуляции в сравнении со стимуляцией в режиме «по требованию» (VVI) с включением стимуляции лишь в ответ на выраженную брадикардию (базовая частота 40 в минуту). На фоне стимуляции ЛЖ в течение трех месяцев было отмечено достоверное повышение показателя потребления кислорода на максимуме нагрузки (пика $\dot{V}O_2$) по данным кардиореспираторного нагрузочного теста, увеличение дистанции 6 минутной ходьбы, уменьшение ФК NYHA и значимое увеличение количества баллов по Миннесотскому опроснику качества жизни. После завершения исследований PATH HF и PATH HF II, продемонстрировавших клиническую эффективность изолированной стимуляции ЛЖ при ХСН, возникла гипотеза о том, что эта методика может увеличивать риск развития опасных для жизни желудочковых аритмий [15].

Эта гипотеза была специально проверена в РКИ BELIVE (The Bi vs Left Ventricular Pacing: An International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias), в котором 74 больным с ХСН II-IVФК, ФВЛЖ $\leq 35\%$, $QRS \geq 130$ мс и БЛНПГ проводилась ЛЖ или БВ стимуляция в течение 12 месяцев [16]. При этом все стимуляторы для проведения СРТ имели дополнительную функцию кардиовертера-дефибриллятора (СРТ Д). Первичной конечной точкой было выбрано количество пациентов «ответивших» на

терапию, что оценивалось по приросту ФВЛЖ на $\geq 5\%$ и/или увеличение дистанции по данным 6 минутного теста на $\geq 10\%$. В итоге количество «ответивших» на терапию было одинаковым в обеих группах. Оба режима стимуляции показали одинаковый эффект на обратное ремоделирование ЛЖ. Так ФВЛЖ увеличилась на 4,2% (95% CL 1,6-7,0) в группе БВ стимуляции, а в группе ЛЖ стимуляции на 5,2% (95 CL 3,0-8,1). Объем ЛЖ уменьшился на 19,7 мл в группе ЛЖ стимуляции и на 25,5 мл в группе БВ стимуляции. Количество эпизодов ЖТ за 12 месяцев после имплантации, определяемых по данным «памяти» устройств, было сопоставимо на двух видах стимуляции. Разницы в количестве случаев внезапной сердечно-сосудистой, сердечно-сосудистой и общей смертности зафиксировано не было. Исследование BELIVE изначально было запланировано для проверки гипотезы о том, что, стимуляция ЛЖ не хуже (non-inferiority study) или эквивалентна стандартному методу БВ стимуляции. Несмотря на то, что в ходе исследования не было обнаружено различия между двумя видами стимуляции по частоте основных исходов, недостаточное количество пациентов не позволило сделать окончательный вывод об эквивалентности двух методов стимуляции.

В следующем РКИ B LEFT HF (The Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD back-up in Heart failure Patients) [17] обследовалось 176 пациентов с ХСН III-IV ФК, ФВЛЖ $\leq 35\%$, $QRS \geq 130$ мс, которым были имплантированы СРТ-Д. Исследование имело аналогичный дизайн и ставило своей целью демонстрацию эквивалентности разных методов СРТ. Пациентов рандомизировали в группы БВ и ЛЖ стимуляции и наблюдали в течение 6 месяцев. Первичной конечной точкой являлась комбинация улучшения ФК ХСН по NYHA на ≥ 1 класс и уменьшение диаметра ЛЖ на ≥ 5 мм. Количество пациентов с ХСН, достигших комбинации конечной точки, было одинаковым на двух видах стимуляции. Количество эпизодов ЖТ, потребовавших дефибрилляции или антитахикардической стимуляции за 6 мес. наблюдения не различалось (6,7% на БВ стимуляции и 7,7 на стимуляции ЛЖ $p=0,93$). Так же не было выявлено достоверной разницы в количестве больных умерших или госпитализированных из-за декомпенсации ХСН при использовании 2х методов стимуляции.

Недавно закончившееся канадское исследование EARTH (Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure) [18] подтвердило эквивалентность двух методов стимуляции (стимуляция ЛЖ и БВ стимуляция). В отличие от исследований B LEFT и BELIVE в исследовании EARTH использовался перекрестный дизайн, пациенты ($n=121$) с ФВЛЖ $\leq 35\%$, $QRS \geq 120$ мс, ФК II-IV, были разделены на две группы, в которых последовательно находились по 6 месяцев на БВ стимуляции и стимуляции ЛЖ. Первичная конечная точка определяемая, как увеличение длительности субмаксимальной нагрузки на $\geq 20\%$, достигалась у 55,1% больных на БВ стимуляции и у 48,0% на стимуляции ЛЖ ($p=0,16$), при схожей динамике ФВЛЖ, конечного систолического объема ЛЖ и дистанции 6 минутного теста ходьбы.

Главной находкой исследования оказалось то, что при изменении режима стимуляции у 20,5% пациентов, не отметивших улучшения на фоне БВ стимуляции, было выявлено улучшение на фоне стимуляции ЛЖ и, наоборот, 31,4% больных «не ответивших» на изолированную стимуляцию ЛЖ, продемонстрировали достоверный рост толерантности к нагрузкам во время БВ стимуляции. Это позволяет предположить, что в некоторых случаях ЛЖ стимуляция может рассматриваться в качестве альтернативы более сложной БВ, принятой на сегодня в качестве стандарта.

Результат РКИ DECREASE HF (The Device Evaluation of CONTAK RENEWAL 2 and EASYTRAK 2: Assessment of Safety and Effectiveness in Heart Failure) [19] с участием 306 пациентов с ХСН III-IV ФК, ФВЛЖ $\leq 35\%$, QRS ≥ 150 мс, где также сравнивался эффект БВ и ЛЖ стимуляции отличался тем, что на фоне БВ стимуляции отмечалось больший процент пациентов с обратным ремоделированием ЛЖ, которое определялось, как уменьшение конечного систолического объема ЛЖ на $\geq 25\%$ (40% на БВ стимуляции и 20% на стимуляции ЛЖ) через 6 мес. наблюдения. Однако и в этом случае ЛЖ стимуляция позволяла достигать уменьшения размеров сердца, а достоверной разницы в количестве больных, у которых отмечался прирост ФВЛЖ на $\geq 10\%$ при использовании двух методов стимуляции, отмечено не было.

В небольшом одноцентровом исследовании с участием 40 пациентов выполненным K.Seldacek и соавт. [20] пациенты с ХСН III-IV ФК, ФВЛЖ $\leq 35\%$, QRS ≥ 150 мс, при БВ стимуляции также продемонстрировали более выраженное обратное структурное ремоделирование после 12 месяцев лечения. Прирост ФВЛЖ составил 12,5% (95% CL 7,3-17,3), в сравнении на 5,1% (95% CL 1,1-9,2), а уменьшение КДР на 8,69 мм (95% CL 5,2-12,2) в сравнении с 5,1 мм (95% CL 1,5-8,7) при БВ и изолированной ЛЖ стимуляции, соответственно. При 3 летнем наблюдении в группе БВ стимуляции была одна смерть (не связанная напрямую с СС причинами), а в группе ЛЖ стимуляции было 3 смерти (2 смерти из-за декомпенсации ХСН и одна ВСС). Однако, учитывая небольшое количество больных, включенных в исследование и отсутствие рандомизации, различия по смертности от СС заболеваний не достигли статистической значимости и трактовка этих результатов затруднительна.

Естественно, учитывая ограниченное количество наблюдений, для более точной оценки роли и места изолированной стимуляции ЛЖ у больных с клинически выраженной ХСН и широким комплексом QRS, требуется больше по объему и длительности РКИ, но определенный анализ можно провести сегодня. Возможные преимущества изолированной стимуляции ЛЖ определяются в первую очередь экономическими причинами. Во-первых, уменьшается число дорогостоящих электродов, во-вторых, программирование СРТ на проведение изолированной стимуляции ЛЖ может увеличить длительность работы батареи, а значит увеличить срок эксплуатации прибора. По данным авторов исследования B-LEFT [17] это позволит экономить 20% энергии и обеспечить дополнительно 1,2

года работы стимулятора. Так же данные исследования EARTH [18], уже представленные выше, указывают на то, что перепрограммирование приборов с БВ стимуляции на ЛЖ стимуляцию у пациентов, не отметивших улучшения симптоматики на фоне БВ стимуляции, в части случаев, может привести к улучшению симптоматики на фоне стимуляции ЛЖ. Это позволяет рассматривать изолированную ЛЖ стимуляцию не только как альтернативу, но и как дополнение к стандартному способу БВ СРТ. В-третьих, использование обычного двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС) с одним электродом в коронарном синусе и одним в правом предсердии [21] может значительно уменьшить затраты в связи с меньшей стоимостью обычных ЭКС по сравнению с приборами для проведения БВ стимуляции. Это может быть решением проблемы лечения для многих пациентов с ХСН в странах, где низкий бюджет здравоохранения не позволяет закупать в достаточном количестве приборы для БВ СРТ и СРТ-Д.

Как уже говорилось, электрод для стимуляции ЛЖ, устанавливается или через коронарный синус или фиксируется к миокарду ЛЖ напрямую. В первом случае аппарат устанавливается в подключичную область через небольшой разрез под местной анестезией, а электрод проводится через подключичную вену, как при имплантации обычного ЭКС. Во втором случае требуется боковая торакотомия и анестезиологическое пособие. У ЛЖ стимуляции, проводимой электродами имплантируемыми в притоки коронарного синуса, есть технические недостатки, способные приводить к их дислокации (критично для больных зависимых от постоянной ЭКС), которых лишена изолированная ЛЖ стимуляция при имплантации ЛЖ электрода эпикардiallyм доступом. Кроме того, в настоящее время отсутствуют электроды для осуществления дефибрилляции имплантируемые в коронарный синус. Поэтому для имплантации СРТ-Д дополнительно к электроду в коронарном синусе необходима постановка электрода в ПЖ. Избежать этого можно при имплантации ЛЖ электрода эпикардiallyно.

Со временем электроды, устанавливаемые в коронарный синус, становятся более надежными и можно предположить, что когда риск их дислокации снизится до риска сопоставимого с риском дислокации ПЖ электродов, как БВ, так и изолированную стимуляцию ЛЖ можно будет использовать у пациентов, имеющих стандартные показания к имплантации ЭКС. Последнее может иметь важное клиническое значение поскольку, как показало исследование RACE [22], стимуляция ПЖ вызывает дисфункцию ЛЖ даже у пациентов с нормальной ФВЛЖ, в то время как БВ стимуляция не приводит к снижению ФВЛЖ. У больных с клинически выраженной систолической ХСН, стимуляция ПЖ не может считаться методом выбора из-за риска прогрессирования симптомов декомпенсации, что доказывает исследование DAVID (Dual-Chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients With an Implantable Defibrillator). В этом исследовании [23] участвовало 506 пациентов с ФВ ≤ 40 с показаниями к имплантации ИКД, без показаний к имплантации ЭКС. У половины больных имплантируемые устройства были включены

в режиме двухкамерной (правого предсердия и правого желудочка) стимуляции с функцией частотной адаптации навязанного ритма (DDDR), при базовой частоте стимуляции 70 в минуту. У другой половины, был избран режим однокammerной стимуляции правого желудочка «по требованию» (VVI) с включением стимуляции лишь в ответ на выраженную брадикардию (базовая частота 40 в минуту). Исследование показало, что риск смерти или госпитализации из-за ХСН в течение 1 года повышается почти в два раза на фоне режима DDDR по сравнению с режимом VVI (26,7% против 16,1%). На фоне этих данных замена стандартной БВ стимуляции на СРТ при помощи стимуляции ПЖ двумя электродами в позициях верхушки ПЖ и выносящего тракта ПЖ, как было проведено в исследовании BRIGHT [24], не выглядит обоснованным, хотя изучение этого метода продолжается [25]. Стимуляция ПЖ наряду с одновременной стимуляцией ЛЖ двумя электродами установленными в ЛЖ через коронарный синус [26], является еще одним направлением развития СРТ. В отличие от изолированной ЛЖ стимуляции это приводит к уменьшению срока службы ЭКС, за счет энергии потребляемой дополнительным электродом,

кроме того, увеличение количества электродов в полостях сердца, как отмечалось выше, чревато увеличением риска внутрисердечных тромбозов [9]. Кроме того, есть данные, показывающие что увеличение количества электродов может увеличивать риск ранних послеоперационных осложнений в 2 раза. [27] Учитывая то, что из коронарного синуса можно успешно стимулировать не только левый желудочек, но и предсердия, подобный электрод мог бы одновременно обеспечивать предсердно-синхронизированную стимуляцию ЛЖ, техническая возможность которой показана в работе Merkley и соавт. [28]. Более того, подобный электрод может потенциально использоваться и для дефибрилляции [29]. Исходя из этого поиск новых эффективных, безопасных, более дешевых и легких с технической точки зрения, методов СРТ, например таких, как изолированная стимуляция ЛЖ, а возможно в будущем, предсердно-желудочковая стимуляция единственным электродом в коронарном синусе, привлекает постоянное внимание. Дальнейшие исследования помогут более объективно оценить ее место, как в лечении ХСН при наличии диссинхронии, так и у больных со стандартными показаниями к имплантации ИКД и ЭКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины // Кардиология 2008; 48(2):6-16.
2. Gottipaty VK, Krelis SP, Lu F et al. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure // J Am Coll Cardiol. 1999;33 (Suppl A):145A.
3. Соколов А.А. Марцинкевич Г.И. Электромеханический асинхронизм сердца и сердечная недостаточность // Кардиология – 2005, Т 45, №5, с. 86-91
4. Cazeau S. et al. Four Chamber Pacing in Dilated Cardiomyopathy // PACE 1994; 17 (Pt.II):1974-1979.
5. McAlister E.A. et al. Systematic review: cardiac resynchronization therapy in patient with symptomatic heart failure // Ann. Intern. Med. 2004 Vol 141 N5 - P 381-390.
6. Сапельников О.В. Латыпов Р.С. Гришин И.Р. Анти-тахикардитические и ресинхронизирующие устройства в лечении сердечной недостаточности и профилактике внезапной смерти // Кардиология, 2011, №9.
7. G. Wells, R. Parkash, J.S. Healey et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials // CMAJ, 2011, Mar 8;183 (4): 421-9.
8. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events // N. Engl. J Med. 2009; 361(14): 1329-1338.
9. Van Rooden C.J, Molhoek S.G., Rosendaal F.R. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads // Cardiovasc Electrophysiol. 2004 Nov; 15(11): 1258-62.
10. Saxon A.L. Left ventricular versus biventricular for cardiac resynchronization therapy. Comparable but not equal // Circulation; 2011; 124: 2803-2804.
11. Leclercq C.O. Tunin R. et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle block // Circulation 2002; 106: 1760-1763.
12. Auricchio A, Stellbrink C. Sack S, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH CHF) study: Rationale, design, and endpoints of prospective randomized multicenter study // Am J Cardiol 1999; 83: 130-135D.
13. Auricchio A, Stellbrink C. Sack S, et al. Long term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay // J Am Coll Cardiol 2002; 39: 2026-33.
14. Auricchio A, Stellbrink C. Butter C., et al: Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay // J Am Coll Cardiol, 2003 dec, 17; 42 (12): 2109-16.
15. Fish J.M., Di Diego J.M., Nesterenko V. et al. Epicardial activation of the left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization. Implications for biventricular pacing // Circulation 2004; 109: 2136-2142.
16. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study // Am Heart J., 2006 Jul; 152 (1): 155. el-7.
17. Boriani G, Kranig W, Donal E. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial // Am Heart J. 2010 Jun; 159 (6): 1052-1058.
18. Thibault B., Ducharme A., Harel F. et al. Left Ventricular Versus Simultaneous Biventricular Pacing in Patients

With Heart Failure and a QRS Complex ≥ 120 Milliseconds // *Circulation*. 2011 Nov 21.

19. Rao R.K., Kumar U.N., Schafer J. et al. Reduced Ventricular Volumes and Improved Systolic Function With Cardiac Resynchronization Therapy // *Circulation* 2007; 115: 2136-2144.

20. Seldacek K. Burianova L. Micochova H. et al. Isolate left ventricular pacing result in worse long term clinical outcome when compared with biventricular pacing: single center randomized study // *Europace* 2010, 12, 1762-1768.

21. Biffi M, Bertini M, Ziacchi M et al. Left ventricular pacing by automatic capture verification // *Europace*, 2007, Dec 9 (12): 1177-81.

22. Yu CM, Chan JY, Zhang Q et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction // *N Engl J Med* 2009; 361: 2123-2134.

23. The DAVID trial investigators. 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 (24): 3115-3123.

24. Resl J.C.J. et al. Bifocal right ventricular resynchro-

nization therapy. The BRIGHT study: bifocal right ventricular resynchronization therapy: a randomized study // *Europace* (2007) 9, 857-861.

25. Małecka B, Ząbek A, Lelakowski J. Shortening of paced QRS complex and clinical improvement following upgrading from apical right ventricular pacing to bifocal right ventricular or biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation // *Kardiol Pol*. 2010 Nov; 68 (11): 1234-41.

26. Leclercq C. et al. A Randomized Comparison of Triple-Site Versus Dual-Site Ventricular Stimulation in Patients With Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1455-1462.

27. Lee D, Krahn A, Healey J. et al. Evaluation of early complications related to de novo cardioverter defibrillator implantation. // *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:774-782.

28. Merkely B, Vago H, Bartha E. Permanent left atrial and left ventricular single-lead DDD pacing with a coronary sinus electrode // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002 Jun; 25 (6): 992-5.

29. Brady G.H., Allen M.D., Mehra R. et al. Transvenous defibrillation in humans via coronary sinus // *Circulation*, Vol 81, 1252-1259.