



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

European Heart Journal
(2007) 28, 2256–2295

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ И СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Специальная комиссия по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии Европейского общества кардиологии.

Разработано в сотрудничестве с Европейской ассоциацией ритма сердца

Авторы/члены специальной комиссии: Panos E. Vardas* (председатель) (Греция); Angelo Auricchio (Швейцария); Jean-Jacques Blanc (Франция); Jean-Claude Daubert (Франция); Helmut Drexler (Германия); Hugo Ector (Бельгия); Maurizio Gasparini (Италия); Cecilia Linde (Швеция); Francisco Bello Morgado (Португалия); Ali Oto (Турция); Richard Sutton (Великобритания); Maria Trusz-Gluza (Польша)

Комитет Европейского общества кардиологии (ESC) по разработке практических рекомендаций: Alec Vahanian (председатель) (Франция); John Camm (Великобритания); Raffaele De Caterina (Италия); Veronica Dean (Франция); Kenneth Dickstein (Норвегия); Christian Funk-Brentano (Франция); Gerasimos Filippatos (Греция); Irene Hellemans (Нидерланды); Steen Dalby Kristensen (Дания); Keith McGregor (Франция); Udo Sechtem (Германия); Sigmund Silber (Германия); Michal Tendera (Польша); Petr Widimsky (Чешская Республика); Jose Luis Zamorano (Испания)

Рецензенты документа: Silvia G. Priori (координатор по рецензиям) (Италия); Carina Blomstrom-Lundquist (Швеция); Michele Brignole (Италия); Josep Brugada Terradellas (Испания); John Camm (Великобритания); Perez Castellano (Испания); John Cleland (Великобритания); Jeronimo Farre (Испания); Martin Fromer (Швейцария); Jean-Yves Le Heuzey (Франция); Gregory YH Lip (Великобритания); Jose Luis Merino (Испания); Annibale Sandro Montenero (Италия); Philippe Ritter (Франция); Martin Jan Schalij (Нидерланды); Christopher Stellbrink (Германия)

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	7	1.2.3. Электрокардиостимуляция при хронической бифасцикулярной и трифасцикулярной блокаде	15
Введение	8	1.2.4. Показания для электрокардиостимуляции	15
Электрокардиостимуляция при брадиаритмиях, синкопальных и других специфических состояниях	8	1.2.5. Выбор режима электрокардиостимуляции для пациентов с атрио-вентрикулярной блокадой	16
Сердечная ресинхронизирующая терапия	9	1.3. Острый инфаркт миокарда	18
1. Электрокардиостимуляция при аритмиях	9	1.3.1. Электрокардиостимуляция при нарушениях проведения, связанных с острым инфарктом миокарда	18
1.1. Заболевания синусного узла	9	1.4. Рефлекторный синкопе	20
1.1.1. Показания для электрокардиостимуляции при заболевании синусного узла	10	1.4.1. Синдром каротидного синуса	20
1.1.2. Выбор режима электрокардиостимуляции для пациентов с заболеванием синусного узла	10	1.4.2. Вазовагальный синкопе	21
1.2. Нарушения атриовентрикулярного и внутрижелудочкового проведения	13	1.4.3. Аденозин-сенситивный синкопе	23
1.2.1. Показания для электрокардиостимуляции	14	1.5. Электрокардиостимуляция у детей, подростков и пациентов с врожденными пороками сердца	24
1.2.2. Приобретенная атриовентрикулярная блокада в особых случаях	14		

* Автор, ведущий корреспонденцию: Panos Vardas, Отделение кардиологии Heraklion University Hospital, PO Box 1352 Stavrakia, GR 711 10 Heraklion (Crete), Греция. Тел.: +30 2810 392706; факс: +30 2810 542 055; e-mail: cardio@med.uoc.gr

Содержимое данных рекомендаций ESC и их модифицированных вариантов было опубликовано только для индивидуальных и образовательных целей. Коммерческое использование запрещается. Никакая из частей рекомендаций ESC и их модифицированных вариантов не может быть переведена или воспроизведена в какой-либо форме без предварительного письменного разрешения ESC. Разрешение можно получить по письменному запросу в Oxford University Press, издательство European Heart Journal и организацию, которая авторизована на выдачу подобных разрешений от имени ESC.

Правовая оговорка: Рекомендации ESC отражают взгляды ESC. Они были выработаны после тщательного рассмотрения и анализа данных, доступных на момент их написания. Приветствуется полное принятие их во внимание работниками здравоохранения на практике при вынесении клинических решений. Однако Рекомендации не отменяют индивидуальной ответственности работников здравоохранения за принятие решений при конкретных обстоятельствах индивидуально у каждого пациента, в ходе консультации с этим пациентом, а также с опекуном или лицом, осуществляющим уход за пациентом, там где это целесообразно и необходимо. Работник здравоохранения также должен проверять правила и нормы, допустимые для лекарственных препаратов и устройств при рекомендациях к их назначению.

Издательство Oxford University Press и ESC не несут ответственность или каким-либо образом не связаны обязательством по поводу качества перевода, ошибок, упущений и неточностей и возникающих в связи с этим последствий. ИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН полностью отвечает за качество перевода данных рекомендаций.

© Европейское общество кардиологии 2007. Все права защищены. За разрешениями обращайтесь по электронной почте: journals.permissions@oxfordjournals.org

Переведено и печатается с разрешения Европейского общества кардиологии.

Перевод Т. Ле.

Научная редакция: Т. Т. Какучая.

1.5.1. Дисфункция синусного узла и синдром брадикардии—тахикардии у детей и подростков	24	3.2.3. Рекомендации по применению имплантируемого кардиоверетера-дефибриллятора в комбинации с бивентрикулярным ЭКС (CPT-D) у пациентов с сердечной недостаточностью и показаниями к имплантируемому кардиовертеру-дефибриллятору	40
1.5.2. Врожденная атриовентрикулярная блокада	26	3.2.4. Рекомендации по применению бивентрикулярной стимуляции у пациентов с сердечной недостаточностью и постоянной фибрилляцией предсердий	40
1.5.3. Атриовентрикулярная блокада и хирургические вмешательства на сердце	26	Приложение А: контроль работы ЭКС	40
1.5.4. Синдром удлиненного интервала Q—T	26	Основные задачи, структура и функции клиники, устанавливающей ЭКС	40
1.5.5. Взрослые пациенты с врожденным пороком сердца	27	Оценка состояния пациента перед выпиской и методика длительного контроля	41
1.5.6. Выбор устройства и режима электрокардиостимуляции	27	Осложнения, неудачи и побочные эффекты электрокардиостимулирующей терапии	42
1.6. Трансплантация сердца	28	Особые вопросы, относящиеся к жизни пациентов с электрокардиостимуляцией	42
2. Электрокардиостимуляция при специфических состояниях	29	Приложение В: технические вопросы и требования к имплантации устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии	44
2.1. Гипертрофическая кардиомиопатия	29	Технические требования и требования к персоналу центров, намеревающихся выполнять имплантацию устройств сердечной ресинхронизирующей терапии	44
2.1.1. Обоснование для короткой атриовентрикулярной задержки DDD-режима стимуляции при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии	29	Планирование пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию	45
2.1.2. Осуществление терапии и программирование	30	Характеристика анатомии коронарного синуса	45
2.1.3. Показания к электрокардиостимуляции при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии	30	Требования к операционной	47
2.2. Апноэ во сне	30	Требования к персоналу для имплантации сердечного ресинхронизирующего устройства	48
3. Сердечная ресинхронизирующая терапия у пациентов с сердечной недостаточностью	31	Клиническая компетенция для имплантации устройств сердечной ресинхронизирующей терапии	48
3.1. Введение	31	Минимальная должная подготовка	48
3.1.1. Обоснование сердечной ресинхронизации	31	Сохранение компетенции	49
3.1.2. Клинические эффекты сердечной ресинхронизирующей терапии, основанные на доказательности	32	Дополнительные практические рекомендации по имплантации ресинхронизирующего устройства	49
3.1.3. Вопросы, касающиеся соотношения стоимости и эффективности	34	Наблюдение	49
3.1.4. Нерешенные вопросы	34	Отдаленный период наблюдения	50
3.1.5. Рекомендации по программированию	38	Сокращения	51
3.2. Рекомендации	39	Расшифровка названий клинических исследований	51
3.2.1. Рекомендации по применению сердечной ресинхронизирующей терапии в виде бивентрикулярного ЭКС (CPT-P) или бивентрикулярного ЭКС в сочетании с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором (CPT-D) у пациентов с сердечной недостаточностью	39	Литература	52
3.2.2. Рекомендации по применению бивентрикулярной стимуляции у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующими показаниями к постоянной электрокардиостимуляции	39		

ПРЕДИСЛОВИЕ

Рекомендации и документы экспертного соглашения резюмируют и оценивают все доступные в настоящее время данные по определенной проблеме. Это делается для того, чтобы помочь врачам в выборе лучшей тактики ведения пациента, страдающего данным патологическим состоянием, принимая во внимание влияние как на результат, так и на соотношение риска/пользы определенных диагностических или лечебных процедур. Рекомендации не являются заменителями учебников. Юридическое значение медицинских рекомендаций обсуждалось ранее.

Огромное количество рекомендаций и документов экспертного соглашения было выпущено за последние годы как Европейским обществом кардиологии (ESC), так и другими обществами и организациями. Из-за влияния на клиническую практику были установлены определенные критерии качества для разработки рекомендаций, с тем, чтобы все решения были понятными и ясными для пользователя. Рекомендации для формулировки и издания рекомендаций и документов экспертного соглашения Европейского общества кардиологии могут быть найдены на веб-сайте ESC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

Избранные в этой области эксперты проводят всеобъемлющий обзор опубликованных данных по ведению и/или предотвращению данного состояния. Проведена критическая оценка диагностических и лечебных мероприятий, включающая оценку соотношения риска и пользы. Включена оценка ожидаемых результатов здоровья для больших популяций. Уровень доказательности и эффективность рекомендаций по видам специфического лечения взвешиваются и сортируются согласно заранее определенным параметрам, указанным в таблицах 1 и 2.

Эксперты пишущей комиссии предоставляют открытую информацию обо всех отношениях, которые они могут иметь и которые могут быть

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные получены в ходе множественных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень доказательности В	Данные получены в ходе одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Соглашение мнений экспертов и/или небольших исследований, ретроспективных исследований и данных регистров

восприняты как реальные или потенциальные источники конфликта интересов. Эта информация хранится в деле в Европейском Доме Сердца (European Heart House), штаб-квартире Европейского общества кардиологии (ESC). Любые изменения в столкновении интересов, которые возникают в течение периода написания, должны сообщаться в ESC. Доклад специальной комиссии материально полностью поддержан Европейским обществом кардиологии и разработан без какого-либо коммерческого привлечения.

Комитет по практическим рекомендациям Европейского общества кардиологии (CPG) контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций и документов экспертного соглашения, выпущенных специальной комиссией, экспертными группами или группами соглашения. Комитет по практическим рекомендациям Европейского общества кардиологии также ответственен за процесс одобрения этих рекомендаций и документов экспертного соглашения или официальных отчетов. Как только документ завершен и одобрен всеми экспертами, включенными в специальную комиссию, он направляется на рецензию внешним специалистам. После пересмотра документ одобряется Комитетом по практическим рекомендациям и в последующем публикуется.

После публикации чрезвычайно важным является процесс распространения документа. Карманные и цифровые версии очень полезны в использовании. Некоторые опросы показали, что потенциальные потребители иногда не осведомлены о существовании таких рекомендаций или просто-напросто не используют их в практике, вот почему программы реализации и внедрения новых рекомендаций формируют важный компонент распространения знаний. Встречи с национальными обществами кардиологии для формирования ключевого мнения в Европе по конкретной проблеме организовываются Европейским обществом кардиологии. После одобрения рекомендаций членами-обществами Европейского общества кардиологии и перевода документа на национальный

Таблица 1

Классы рекомендаций

Класс I	Доказательность и/или общее соглашение о том, что данное лечение или процедура является благоприятной, полезной и эффективной
Класс II	Спорная доказательность и/или расхождение мнений по поводу пользы и эффективности данного лечения или процедуры
Класс IIa	Совокупность доказательств/мнений в пользу эффективности и пользы
Класс IIb	Польза/эффективность недостаточно установлены доказательствами/мнением
Класс III	Доказательность или общее соглашение о том, что данное лечение или процедура не являются полезными/эффективными и в некоторых случаях могут быть вредными

язык организовываются встречи по программам внедрения на национальном уровне. Программы по реализации и внедрению необходимы, потому что было доказано, что на исход заболевания можно благоприятно влиять посредством четкого применения клинических рекомендаций.

Таким образом, задачей написания рекомендаций и документов экспертного соглашения является не только интеграция новейших исследований, но также создание учебно-образовательных средств и программ их распространения и внедрения. Связь между клиническими исследованиями, написанием рекомендаций и их внедрением в клиническую практику может быть полноценной только в том случае, если опросы и учетные данные подтверждают, что ежедневная практика в реальной жизни соответствует тому, что предложено в рекомендациях. Такого рода опросы и учетные данные также позволяют оценить влияние рекомендаций на исход заболевания. Рекомендации должны помогать врачам принимать решения в их повседневной практике; однако окончательное решение, касающееся лечения каждого пациента индивидуально, должно быть принято врачом.

ВВЕДЕНИЕ

Электрокардиостимуляция уже более 50 лет используется в лечении брадиаритмий и в течение этого времени как клиническая практика, так и внушительная часть исследований объективно доказали ее эффективность в показателях таких параметров, как качество жизни пациентов, заболеваемость и смертность. Также не может быть сомнений, что за этот период времени были достигнуты большие успехи в развитии технологий в области лечения брадиаритмий.

Сегодня благодаря развитию микроэлектроники размеры устройств стали меньше, программные опции шире, электроды тоньше и служат дольше, чем прежде. Все эти достижения, как в техническом, так и программном обеспечении, служат основной цели — адекватной электрической коррекции нарушений ритма и проводимости таким образом, чтобы моделировать естественную, свойственную сердцу электрическую функцию, удовлетворяя все потребности пациента и при этом сводя к минимуму побочные эффекты. Кроме того, увеличение долговечности устройства и устранение главных и второстепенных осложнений лечения были постоянной целью и производителей, и врачей.

В течение последних 12 лет электрическая стимуляция продвинулась вперед, в сферу желудочковой ресинхронизации, являющейся дополнительным методом лечения пациентов с резистентной к лекарственной терапии сердечной недостаточностью и замедлением желудочкового проведения.

Нельзя забывать, что электрокардиостимуляция как при брадиаритмиях, так и при сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) клинически впервые была использована в Европе [4, 5, 264, 265].

Рекомендации по правильному использованию электрокардиостимуляторов, которые сформулированы в этом источнике, явились совместной инициативой Европейского общества кардиологии и Европейской ассоциации ритма сердца, целью которых является впервые в Европе представить специалистам современные и новейшие взгляды в данной области. Рекомендации освещают два основных вопроса: первый — это постоянная электрокардиостимуляция при брадиаритмиях, синкопальных и других специфических состояниях, и второй — желудочковая ресинхронизация как дополнительный метод лечения пациентов с сердечной недостаточностью.

ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ ПРИ БРАДИАРИТМИЯХ, СИНКОПАЛЬНЫХ И ДРУГИХ СПЕЦИФИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Рекомендации по электрокардиостимуляции при брадиаритмиях были основаны на всеобъемлющем обзоре старой и новой литературы с целью выделения обоснованных доказательных заключений. В тех случаях, когда литературных данных недостаточно, главным образом при состояниях, когда ни одна другая терапия не может заменить электрокардиостимуляцию, рекомендации основываются на экспертном соглашении. Методические рекомендации, которые следуют далее, касаются пациентов, у которых имеются постоянные и необратимые нарушения системы генерации и проведения сердечных импульсов. В тексте всегда будет ссылка на тот факт, что решение по поводу имплантации устройства зависит от правильного заключения лечащего врача, который должен определить, имеет ли повреждение постоянный и необратимый характер.

Когда патофизиология состояния расценивается как полностью обратимая, например, в случае лекарственного воздействия (дигиталисной интоксикации) или электролитных нарушений, или, как правило, наиболее вероятно обратимая, как при воспалительном и ишемическом заболевании миокарда, брадиаритмию первоначально следует лечить без постоянного имплантируемого устройства. Конечно, в ежедневной практике характер нарушения генерации и проведения импульсов чаще всего неясен, и поэтому степень постоянства данного состояния тоже неясна.

Как было упомянуто выше, цель этих методических рекомендаций — это адекватное использование электрокардиостимуляторов у пациентов с брадиаритмиями. Очевидно, работа комитета была бы неполноценной, если бы она ограничи-

лась только рекомендациями относительно показаний для электрокардиостимуляции и не включала информацию о подходящих режимах электрокардиостимуляции для каждого конкретного случая. Поэтому было решено осветить в этом отчете предложенные режимы электрокардиостимуляции для каждого состояния.

С другой стороны, комитет решил, что документ не должен включать рекомендации для выбора электродов или показания для их извлечения или замены. Эти вопросы будут освещены в ближайших документах Европейской ассоциации ритма сердца.

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Электрокардиостимуляция как дополнительный метод лечения сердечной недостаточности стала предметом научных исследований в начале 1990-х годов. Первый вид электрокардиостимуляции, который был изучен, — это двухкамерная электрокардиостимуляция с короткой атриовентрикулярной задержкой у пациентов с сердечной недостаточностью, но без классических брадиаритмических показаний к кардиостимуляции. Первые исследования в этой области дали многообещающие результаты. Улучшение в ближайшем и краткосрочном периодах являлось результатом оптимизации наполнения левого желудочка и снижения пресистолической митральной регургитации. К сожалению, начальные результаты не были подтверждены последующими исследованиями, и преждевременные надежды, поданные двухкамерной электрокардиостимуляцией с короткой атриовентрикулярной задержкой для пациентов с сердечной недостаточностью, не были оправданы.

Напротив, атриовентрикулярная электрокардиостимуляция у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью и нарушениями внутри- и межжелудочкового проведения оказалась полезной. В течение последнего десятилетия множество исследований утвердили теоретическую базу для этого нового метода лечения и сделали выводы относительно важности ресинхронизации для снижения клинических симптомов, заболеваемости и смертности у этих пациентов.

Этот документ предоставляет рекомендации комитета, касающиеся показаний для сердечной ресинхронизирующей терапии, основанные на самых современных исследованиях.

1. ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ ПРИ АРИТМИЯХ

1.1. Заболевание синусного узла

Болезнь синусного узла, известная также как синдром слабости синусного узла, объединяет

спектр дисфункций синусного узла, варьирующих от обычной доброкачественной синусовой брадикардии до полного прекращения активности синусного узла — остановки синусного узла, или до так называемого синдрома бради-тахикардии [6]. Последний характеризуется развитием пароксизмальной предсердной тахикардии у пациентов с синусовой брадикардией или синоатриальной блокадой. У некоторых пациентов с частыми, периодически повторяющимися, долго длящимися эпизодами предсердной тахикардии или фибрилляцией предсердий (ФП) может развиваться ремоделирование миокарда предсердия, включая синоатриальную зону, и они предрасположены к системным эмболиям [7].

У пациентов с остановкой синусного узла может быть эктопический предсердный или выскальзывающий ритм из АВ-соединения. У некоторых пациентов с устойчивой ФП или трепетанием предсердий может быть сопутствующая дисфункция синоатриального узла, которая становится явной после кардиоверсии предсердной тахикардии. Дополнительное проявление дисфункции синусного узла — недостаток адекватного хронотропного ответа на нагрузку. Заболевание синусного узла — клиническая единица, объединяющая не только нарушение генерации импульса или его проведение в правое предсердие, но и более обширную патологию предсердий, которая является субстратом для развития предсердных тахикардий. К тому же некоторые пациенты с признаками дисфункции синусного узла также могут иметь патологию АВ-проведения.

Мы не выявили адекватно контролируемых патологических исследований по определению структурной основы синдрома слабости синусного узла и его различных клинических и электрокардиографических проявлений. Будущие исследования должны сравнить структурные изменения в синоатриальной зоне у пациентов с различными формами заболевания синусного узла, имеющих в остальном нормальное строение сердца, с контрольной группой пациентов, сопоставимой по возрасту и полу. Специфические патологические находки структуры, обнаруживаемые при вскрытиях пациентов с синдромом слабости синусного узла, настолько малочисленны, что, как правило, рассуждения об их взаимосвязи абсолютно умозрительны. Патолого-анатомическое исследование зоны синусного узла — не такая уж и простая задача из-за сложности самой области [8]. Ткань синусного узла широко распределена в промежутке между верхней поллой веной и правым предсердием, что, возможно, подразумевает, что для развития выраженного заболевания синусного узла необходимо обширное нарушение структурной архитектоники предсердия.

Наиболее драматический симптом заболевания — это обморочное (синкопе) или предобморочное состояние (пресинкопе), обусловленное остановкой синусного узла или синоатриальной блокадой, которые часто могут быть рефлекторными [9].

Синусовые паузы иногда сопровождаются предсердными тахикардиями с достаточно высокой частотой, что пролонгирует гипотензию, вызывающую синкопе или головокружение. Кроме вышеперечисленного, нередкими симптомами заболевания являются слабость или одышка, сниженная толерантность к физическим нагрузкам, ухудшение когнитивных способностей вследствие выраженной брадикардии (частоты сердечных сокращений менее 40 ударов в минуту) и хронотропной недостаточности [10, 11]. Последняя характеризуется урежением сердечного ритма в ответ на физическую нагрузку и обычно определяется как невозможность достижения 85% возрастного максимума частоты сердечных сокращений [10, 11].

Диагноз заболевания синусного узла ставится на основании выявления различных электрокардиографических данных и симптомов. У некоторых пациентов с синкопальными состояниями неясной этиологии лежащий в основе обморочного состояния механизм — это симптоматическая пароксизмальная синоатриальная дисфункция, которая не может быть выявлена обычным холтеровским 24-часовым или 48-часовым мониторингом. У таких пациентов единственным способом установления правильного диагноза может быть имплантируемое регистрирующее устройство. Мы также должны принимать во внимание взаимосвязь между синдромом слабости синусного узла и нейрорегуляторными синкопальными состояниями. Кроме обморока, вызванного длинной паузой, следующей после окончания тахикардии при синдроме бради-тахикардии, большинство других синкопе обусловлены патологическими рефлекторными состояниями. Более того, если персистирующая брадикардия ясно определяет понятие «синдром слабости синусного узла», то значение понятий «интермиттирующая брадикардия» и «остановка синусного узла» менее ясно. В действительности одно и то же состояние (например, интермиттирующая остановка синусного узла) может быть диагностировано одним врачом как интермиттирующий синдром слабости синусного узла, а другим врачом — как кардиоингибиторный нейрорегуляторный синдром. В общем, одно и то же синкопальное состояние диагностируется как нейрорегуляторное при отсутствии необходимой документации, его подтверждающей, и как синдром слабости синусного узла при случайной документальной фиксации паузы.

Электрофизиологическая оценка функции синусного узла включает в себя измерение скорректированного времени восстановления функции синусного узла и времени проводимости синусного узла. В рамки данных рекомендаций не входит рассмотрение чувствительности, специфичности и диагностической надежности различных пороговых значений этих двух параметров, выдвинутых и пересмотренных за последние 25 лет.

1.1.1. Показания для электрокардиостимуляции при заболевании синусного узла

При однажды диагностированной слабости синусного узла легкой или тяжелой степени встает вопрос — осуществлять или не осуществлять постоянную электрокардиостимуляцию. Большой опыт вместе с целым рядом исследований показали, что электрокардиостимуляция при заболевании синусного узла способствует в большей степени облегчению и уменьшению симптоматики и эпизодов ФП [12–16], нежели снижению смертности у этих пациентов [17–19].

Показания для электрокардиостимуляции при заболевании синусного узла, по силе доказательности данных старой и новой литературы, представлены в таблице 1.1.1. Важно отметить, что когда диагностируется заболевание синусного узла, вероятно наличие предсердных тахикардий, даже если они не регистрируются, поэтому помимо электрокардиостимуляции серьезное значение должно придаваться пероральной антикоагулянтной терапии, если она не противопоказана [20].

1.1.2. Выбор режима электрокардиостимуляции для пациентов с заболеванием синусного узла

За последние два десятилетия некоторые клинические исследования, так же как и усовершенствование устройств для электрокардиостимуляции, расширили наши знания и увеличили возможности оптимальной электрокардиостимуляционной терапии для пациентов с симптоматическим заболеванием синусного узла. Основными конечными точками этих исследований при сравнении предсердной и желудочковой электрокардиостимуляции были: смертность, фибрилляция предсердий, частота тромбоэмболических осложнений и инсультов, сердечная недостаточность, пейсмейкерный синдром и качество жизни пациентов.

Первое рандомизированное исследование, в котором оценивались эти показатели, было проведено Н. Andersen и соавт. [21]. Они изучали 225 пациентов с заболеванием синусного узла и интактным АВ-проведением, которые были рандомизированы на предсердную или желудочковую электрокардиостимуляцию. По окончании 5,5-летнего периода у пациентов с режимом электрокардиостимуляции

Таблица 1.1.1

Рекомендации по электрокардиостимуляции при заболевании синусного узла

Клиническое показание	Класс	Уровень доказательности
1. Заболевание синусного узла манифестирует как симптоматическая брадикардия с брадизависимой тахикардией или без нее. Корреляция симптома и ритма должна быть: спонтанно возникающей лекарственно-индуцированной, где альтернативная лекарственная терапия недостаточна или отсутствует	Класс I	C
2. Синкопальное состояние при заболевании синусного узла, спонтанно возникающее или индуцированное во время электрофизиологического исследования		
3. Заболевание синусного узла манифестирует как симптоматическая хронотропная недостаточность: спонтанно возникающая лекарственно-индуцированная, где альтернативная лекарственная терапия недостаточна или отсутствует		
1. Симптоматическое заболевание синусного узла, которое проявляется спонтанно или индуцируется лекарством, которому нет альтернативы, но документального свидетельства взаимосвязи аритмии с симптоматикой не выявлено. Частота сердечных сокращений в покое должна быть < 40 уд/мин	Класс II	C
2. Синкопе, для которых нет других объяснений, кроме патологических электрофизиологических данных (корригированное время восстановления функций синусного узла > 800 мс)		
1. Минимально симптоматические пациенты с заболеванием синусного узла, с частотой сердечных сокращений в покое < 40 уд/мин во время периода бодрствования и без признаков хронотропной недостаточности	Класс IIb	C
1. Заболевание синусного узла без симптомов, даже при использовании препаратов, провоцирующих брадикардию	Класс III	C
2. ЭКГ-признаки дисфункции синусного узла с симптомами, не обусловленными напрямую или не напрямую брадикардией		
3. Симптоматическая дисфункция синусного узла, когда симптомы с большой вероятностью могут быть связаны с применением заменимых лекарственных препаратов		

Когда заболевание синусного узла диагностировано, предсердные тахикардии вполне вероятны, даже если они еще не регистрировались, поэтому нужно придать серьезное значение антикоагулянтной терапии.

AAI наблюдались значительно более низкие показатели частоты встречаемости фибрилляции предсердий, тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности по сравнению с пациентами с режимом электрокардиостимуляции VVI. Данное исследование было уникальным по двум причинам: 1) это было единственное к тому времени рандомизированное исследование, которое сравнивало режимы стимуляции AAI и VVI на протяжении длительного периода времени, оценивая отдаленные результаты; 2) оно было единственным, которое показало явное преимущество предсердной кардиостимуляции на основании всех проверяемых клинических показателей, а особенно смертности.

Последующие исследования изучали роль режима стимуляции VVI по сравнению с режимом DDD у этих пациентов. G. Lamas и соавт. [22] в ис-

следовании Pacemaker Selection in the Elderly (PASE) изучали 407 пациентов, которым проводилась электрокардиостимуляция по разным причинам, 175 из них страдали дисфункцией синусного узла. Все пациенты получали двухкамерную частотно-адаптивную стимуляцию, которая с помощью рандомизации была запрограммирована либо на VVIR-режим, либо на DDDR-режим, и наблюдались проспективно в течение 2,5 года. Результаты не показали статистически значимой разницы между этими двумя режимами кардиостимуляции относительно таких показателей для всей популяции пациентов, как частота тромбоэмболических осложнений, инсультов, фибрилляции предсердий и качество жизни пациентов. Был выявлен незначимый перевес в пользу предсердной электрокардиостимуляции в подгруппе пациентов с заболеванием синусного узла. Однако необходимо принять

во внимание короткий период наблюдения, очень большой перекрест эффектов от VVIR- к DDDR-режиму и проблему анализа от намерения к лечению.

В проспективном рандомизированном исследовании The Canadian Trial of Physiological Pacing (STOPP) [23] проводилось сравнение клинических результатов у 2568 пациентов, которые были рандомизированы на предсердную или желудочковую стимуляцию в среднем в течение 3,5 года. Исследование не показало статистически значимой разницы между двумя группами лечения по комбинации показателей частоты инсультов или смертности или вероятности госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Однако после двухлетнего периода наблюдения физиологическая электрокардиостимуляция ассоциировалась с относительным снижением частоты развития хронической ФП на 18%. У подгруппы пациентов с дисфункцией синусного узла не было выявлено благоприятного эффекта от предсердной кардиостимуляции на основании показателей смертности или инсультов.

И наконец, в исследовании The Mode Selection Trial (MOST) [24] проспективно изучали 2010 пациентов с дисфункцией синусного узла, которые были рандомизированы на режимы электрокардиостимуляции DDDR или VVIR и наблюдались в среднем в течение 2,7 года. Не было выявлено статистически значимой разницы между группами по показателям смертности или инсультов, но у группы пациентов с DDDR-режимом по сравнению с группой пациентов с VVIR-режимом риск развития ФП оказался на 21% ниже, риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности — на 27% ниже, и были лучше показатели качества жизни. Важно отметить, что во время исследования 37,7% из пациентов, изначально рандомизированных на режим стимуляции VVIR, были позже переведены на режим стимуляции DDDR, преимущественно из-за развития пейсмекерного синдрома.

Наличие брадиказисных и других предсердных тахикардий может быть причиной симптоматики и поэтому может рассматриваться как показание для электрокардиостимуляции. В случае брадиказисных предсердных тахикардий, которые являются типичными при заболевании синусного узла, электрокардиостимуляция оказалась эффективной для их предотвращения. Это было доказано в первом Датском исследовании [21] и подтверждено результатами исследований STOPP [23], MOST [24] и пилотным исследованием DANPACE [25]. Для тех случаев, когда предсердные аритмии не подавляются простым учащением предсердной стимуляции в покое и, если необходимо, при его усилении, то последние разработки электрокардиостимуляторов предлагают пред-

сердный антитахикардический профилактический и лечебный алгоритмы стимуляции, которые оказались полезными у некоторых пациентов. Однако проведенные клинические исследования [26–31] не доказали их эффективность у популяции пациентов с заболеванием синусного узла. Ситуация может осложниться при использовании антиаритмических препаратов I класса или амиодарона, которые могут не только неблагоприятно влиять на автоматизм синусного узла, но также подавлять проведение по предсердиям, последнее может приводить к потенциальному проаритмогенному эффекту.

Обобщая результаты вышеизложенных проспективных рандомизированных исследований, а также двух обзорных отчетов [32, 33], мы можем сделать вывод, что среди пациентов с заболеванием синусного узла частота случаев фибрилляции предсердий ниже у тех, которым проводится предсердная или двухкамерная электрокардиостимуляция, чем у тех, которым проводится только желудочковая электрокардиостимуляция. Более того, в обзоре Cochrane, который включал 5 параллельных и 26 перекрестных рандомизированных контролируемых исследований, был выявлен статистически значимый перевес в пользу двухкамерной электрокардиостимуляции, улучшающей толерантность к физическим нагрузкам и снижающей частоту развития пейсмекерного синдрома [34].

Тем не менее относительно частоты развития инсультов, сердечной недостаточности и смертности данные противоречивы, и мы не можем сделать каких-либо существенных выводов, касающихся преимуществ предсердной или желудочковой электрокардиостимуляции.

Выбор электрокардиостимуляции для пациентов с заболеванием синусного узла должен всегда зависеть от симптомов, хотя они расширились и теперь включают не только синкопе и головокружение, но и недомогание, дискомфорт, некоторые из которых могут быть лекарственно-индуцированными, и сердцебиение. Выбор режима электрокардиостимуляции и самого устройства сложнее, но наблюдается приверженность к двухкамерной электрокардиостимуляции с минимизацией стимуляции правого желудочка (для того чтобы избежать изменений, ведущих к десинхронизации желудочков, возможной в результате деполяризации от верхушки правого желудочка), модуляцией частоты ритма (RR) и опцией антитахикардических алгоритмов, возможно, комбинированных со стимуляцией предсердия скорее от перегородки, чем от ушка (рис. 1). Однако нет согласующихся точных данных по результатам крупных рандомизированных исследований относительно использования альтернативной однофокусной предсердной,

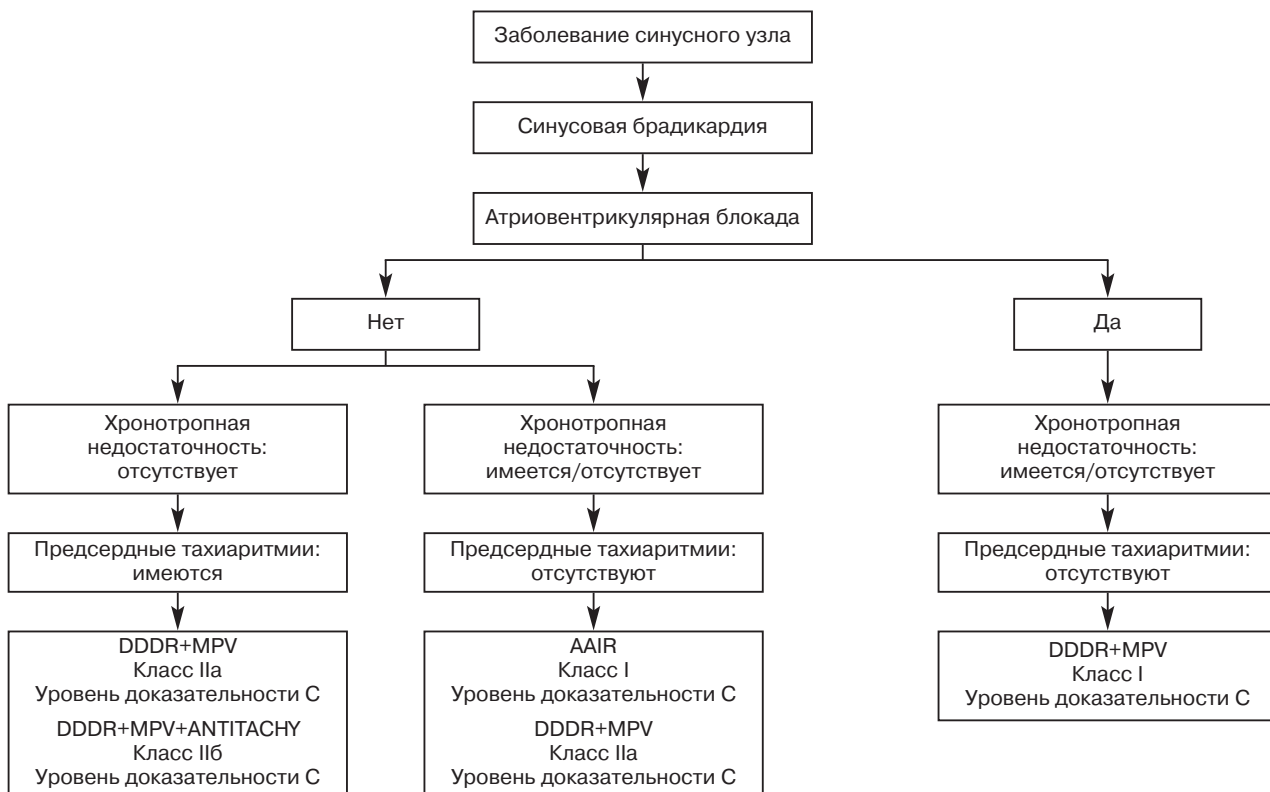


Рис. 1. Выбор режима электрокардиостимуляции при заболевании синусного узла.

ANTITACHY – антитахикардитические алгоритмы ЭКС; MPV – минимизация стимуляции в желудочках.

Примечание: при заболевании синусного узла VVIR- и VDDR-режимы считаются неподходящими и не рекомендуются. При наличии атриовентрикулярной блокады AAIR-режим считается нецелесообразным.

многофокусной правопредсердной или биатриальной электрокардиостимуляции у пациентов с заболеванием синусного узла. Применение желудочковой электрокардиостимуляции в чистом виде больше не рекомендуется, к тому же двухкамерная электрокардиостимуляция улучшает ожидаемое качество жизни и стоимость ее в целом считается приемлемой [34]. Что касается выбора электрокардиостимулятора – AAI или DDD, то мы должны учитывать, что хотя DDD и более дорогостоящий, есть вероятность, пусть и маленькая (~1% случаев в год), развития в будущем АВ-блокады [35, 36].

1.2. Нарушения атриовентрикулярного и внутрижелудочкового проведения

При АВ-блокаде возбуждение от предсердий к желудочкам проводится с задержкой или не проводится вовсе в тот момент, когда предполагается, что путь АВ-проведения (АВ-узел или система пучка Гиса–волокон Пуркинье) не находится в состоянии рефрактерности. Традиционно на основании электрокардиографических критериев АВ-блокада классифицируется по степеням – АВ-блокада первой, второй и третьей степени, а в зависимости от анатомического уровня, на котором нарушено проведение возбуждения, АВ-блокада описывается как локализованная выше уров-

ня пучка Гиса (проксимальная), на уровне пучка Гиса, и ниже уровня пучка Гиса (дистальная).

При АВ-блокаде первой степени каждый предсердный импульс проводится на желудочки, но интервал $P-R$ удлиняется до > 200 мс. Задержка проведения может быть на уровне АВ-узла или на уровне системы Гиса–Пуркинье. Если комплекс QRS узкий, то задержка проведения обычно локализуется на уровне АВ-узла и реже на уровне пучка Гиса. Если комплекс QRS широкий, задержка проведения может быть либо на уровне АВ-узла, либо на уровне системы Гиса–Пуркинье, и только гис-электрограмма может точно определить локализацию поражения.

Вторая степень АВ-блокады характеризуется тем, что один или более предсердных импульсов не проводятся на желудочки. Она делится на тип I, или Венкебаха, или Мобитц I, и тип II, или Мобитц II. При типе I на электрокардиограмме (ЭКГ) виден прогрессивно увеличивающийся интервал $P-R$ до того момента, пока предсердный импульс окончательно перестает проводиться к желудочкам. Часто увеличение интервала $P-R$ малозаметно в последних сердечных циклах перед блокированной P -волной и может быть распознано только благодаря сравнению с самым коротким интервалом $P-R$, который обычно следует за блокированным зубцом P .

Задержка обычно происходит на уровне АВ-узла, и повреждение выше уровня АВ-узла обычно не характерно. Однако в случаях с расширенным *QRS*-комплексом необходимо выполнить электрофизиологическое исследование, для того чтобы определить уровень блокады. При типе II АВ-блокады при условии наличия нормального синусового ритма интервал *P–R* постоянен до и после блокированного зубца *P*. При этом типе блокада проведения обычно локализуется в системе Гиса–Пуркинье, особенно в случаях с широким *QRS*-комплексом.

При полной АВ-блокаде (третья степень) ни один предсердный импульс не проводится на желудочки, и желудочки деполяризуются выскальзывающим ритмом. Хотя частота выскальзывающего ритма может иметь значение в развитии симптомов, локализация источника выскальзывающего ритма имеет наибольшее значение для безопасности пациента (в АВ-узле, ниже или на уровне пучка Гиса).

АВ-блокада была первым показанием для электрокардиостимуляции, и сегодня она остается одной из самых распространенных причин для имплантации электрокардиостимулятора. Тем не менее из-за недостатка крупных сравнительных рандомизированных исследований до сих пор остаются открытыми вопросы по поводу показаний для электрокардиостимуляции и другие, касающиеся режима электрокардиостимуляции и участка имплантации электрода. Решение об имплантации электрокардиостимулятора основывается, в большей мере, на наличии симптомов, которые напрямую связаны с брадикардией, вызванной АВ-блокадой. Ситуация становится наиболее сложной в том случае, если нарушение проводимости носит интермиттирующий характер. В таких случаях информации, полученной с помощью стандартной ЭКГ, недостаточно, и может потребоваться 24-часовое или даже более длительное мониторирование по Холтеру, с использованием наружных или имплантируемых устройств для записи.

1.2.1. Показания для электрокардиостимуляции

В случаях с полной АВ-блокадой имеется ряд нерандомизированных исследований, показывающих, что постоянная электрокардиостимуляция повышает выживаемость, особенно у пациентов с синкопальными состояниями [37–42]. При типе I АВ-блокады второй степени показания для постоянной кардиостимуляции спорные, за исключением тех случаев, когда задержка проведения имеет место ниже АВ-узла или имеются симптомы [43, 44]. Тем не менее некоторые авторы высказывают мнение о том, что имплантация ЭКС должна рассматриваться даже в случаях отсутствия симпто-

тической брадикардии или органического заболевания сердца, потому что выживаемость у бессимптомных пожилых пациентов с кардиостимуляцией значительно лучше, чем без нее, особенно когда АВ-блокада второй степени типа I наблюдается в дневные часы [45].

При типе II АВ-блокады второй степени, особенно в случаях с расширенным комплексом *QRS*, прогрессированием к полной АВ-блокаде и частым появлением симптомов [43, 46, 47], рекомендуется электрокардиостимуляция. Пациентам с АВ-блокадой первой степени электрокардиостимуляция не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда интервал *P–R* не адаптируется к частоте сердечных сокращений во время физической нагрузки и достаточно длинный (обычно > 300 мс), что является причиной симптомов, вызванных неадекватным наполнением ЛЖ или увеличением давления заклинивания, так как систола левого предсердия возникает близко или одновременно с предыдущей систолой левого желудочка. В таких случаях небольшие неконтролируемые исследования показали улучшение симптоматики у пациентов [48, 49].

Необходимо отметить, что перед тем, как принять решение о постоянной электрокардиостимуляции, нужно проверить, не обусловлена ли АВ-блокада обратимыми состояниями, такими как острый инфаркт миокарда, электролитные нарушения, лекарствами, которые могут быть отменены (дигоксин, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы и т. д.), апное сна, послеоперационной гипотермией, воспалением или ваготонией, возникшими от факторов, которые можно предотвратить или устранить.

1.2.2. Приобретенная атриовентрикулярная блокада в особых случаях

Дистальная АВ-блокада может наблюдаться во время физических усилий, и, если ее причиной не является ишемия, то, возможно, она вызвана повреждением в системе пучка Гиса–волокон Пуркинье и имеет неблагоприятный прогноз [50, 51]. В таких случаях рекомендуется постоянная электрокардиостимуляция, так же как и пациентам, страдающим от таких прогрессивно ухудшающихся состояний, как амилоидоз, саркоидоз или нейромышечные заболевания [52–58]. Электрокардиостимуляция также рекомендована пациентам, у которых развилась постоянная АВ-блокада как осложнение процедуры катетерной аблации, хотя не существует контролируемых исследований, касающихся этого вопроса [59, 60]. Она также рекомендована пациентам, у которых развилась АВ-блокада после операций на клапанах сердца, так как ее прогрессирование непредсказуемо (табл. 1.2.1).

Таблица 1.2.1

Рекомендации по электрокардиостимуляции при приобретенных атриовентрикулярных блокадах

Клиническое показание	Класс	Уровень доказательности
1. Хроническая симптоматическая АВ-блокада третьей или второй степени (Мобитц I или II)	Класс I	C
2. Нейромышечные заболевания (такие как миотоническая мышечная дистрофия, синдром Kearns–Sayre и т. д.) с АВ-блокадой третьей или второй степени [52–58]	Класс I	B
3. АВ-блокада третьей или второй степени (Мобитц I или II): 1) после катетерной абляции атриовентрикулярного соединения 2) после операций на клапанах, когда блокаду предположительно нельзя устранить	Класс I	C
1. Бессимптомная атриовентрикулярная блокада третьей или второй (Мобитц I или II) степени	Класс IIa	C
2. Симптоматическая пролонгированная атриовентрикулярная блокада первой степени	Класс IIa	C
1. Нейромышечные заболевания (такие как миотоническая мышечная дистрофия, синдром Kearns–Sayre и т. д.) с атриовентрикулярной блокадой первой степени [52–58]	Класс IIb	B
1. Бессимптомная атриовентрикулярная блокада первой степени	Класс III	C
2. Бессимптомная атриовентрикулярная блокада второй степени (Мобитц I) с нарушением проведения выше пучка Гиса (проксимальная)		
3. Атриовентрикулярная блокада, предположительно устраняемая		

Врожденная АВ-блокада или АВ-блокада после инфаркта миокарда и АВ-блокада, обусловленная повышенным тонусом блуждающего нерва, обсуждаются в отдельных разделах.

1.2.3. Электрокардиостимуляция при хронической бифасцикулярной и трифасцикулярной блокаде

Термин «бифасцикулярная блокада» относится к электрокардиографической картине полной блокады правой ножки пучка Гиса с гемиблоком передней или задней ветвей левой ножки или только полной блокады левой ножки пучка Гиса. Термин «трифасцикулярная блокада» означает нарушение проведения во всех трех ветвях одновременно или в разное время, хотя он также используется для описания бифасцикулярной блокады в сочетании с АВ-блокадой первой степени. Термин «альтернирующая блокада ножек пучка Гиса» относится к электрокардиографически выявленной блокаде всех трех ветвей на одной или последовательно сделанных ЭКГ-записях. Распространенность блокад ножек пучка Гиса увеличивается с возрастом. Установлено, что в популяции людей старше 35 лет распространенность блокад ножек пучка Гиса составляет около 1% случаев [62, 63], тогда как у людей 80 лет она выше и составляет около 17% [64]. Кроме того, известно, что пациенты с блокадами ножек пучка Гиса часто страдают другими сердечными заболеваниями, в основном ише-

мической болезнью сердца и гипертонической болезнью, что объясняет высокий уровень смертности в этой популяции пациентов (2–14%) [65–68]. Синкопе обычно наблюдаются у пациентов с замедлением проведения в левой и правой ножках пучка Гиса, хотя риск прогрессирования к высокой степени АВ-блокады варьирует. Установлено, что ежегодная частота прогрессирования к АВ-блокаде высокой степени в избранной популяции пациентов составляет 1–4% [65, 68–71], хотя оказалось, что синкопе является единственным предиктором. Ежегодная частота прогрессирования к АВ-блокаде высокой степени у пациентов с синкопальными состояниями составляет 5–11% и всего 0,6–0,8% у пациентов без синкопальных состояний [66, 72].

1.2.4. Показания для электрокардиостимуляции

У пациентов без синкопальных состояний риск прогрессирования заболевания до высокой степени АВ-блокады низкий и не существует неинвазивной технологии с высокой прогностической значимостью. Результаты исследований, в которых было задействовано электрофизиологическое исследование, показали, что значение интервала $H-V > 100$ мс или выявление блокады на уровне или ниже пучка Гиса во время учащающейся предсердной кардиостимуляции с частотой стимуляции < 150 уд/мин имеют высокое прогностическое значение в отношении развития АВ-блокады

высокой степени, но распространенность таких данных низкая, и соответственно их чувствительность тоже низкая [71, 73–75]. Таким образом, для бессимптомных пациентов с бифасцикулярной или трифасцикулярной блокадой постоянная электрокардиостимуляция считается подходящей только в тех случаях, когда имеется интермиттирующая АВ-блокада второй или третьей степени или признаки тяжелого нарушения проведения ниже уровня АВ-узла ($H-V > 100$ мс или блокада внутри или ниже пучка Гиса во время частой предсердной кардиостимуляции) во время электрофизиологического исследования, проведенного по разным причинам. Кроме профилактики возникновения симптомов в будущем, неизвестно, повышает ли электрокардиостимуляция выживаемость таких пациентов; однако на сегодняшний день установлено, что лечение электрокардиостимуляцией не оказывает благоприятного влияния на выживаемость [66, 71, 76].

У пациентов с синкопе и блокадой ножки пучка Гиса выявление определенных нарушений проводимости системы пучка Гиса–волокон Пуркинье служит прогнозом развития стабильной АВ-блокады у 87% пациентов [77–79]. Этим пациентам должна проводиться имплантация ЭКС (класс I, уровень доказательности C). У пациентов с блокадой ножки пучка Гиса и нормальными результатами электрофизиологического исследования использование имплантируемого регистрирующего устройства показало, что большинство синкопальных рецидивов обусловлены пролонгированными асистолическими паузами, в основном свойственными внезапно возникающим пароксизмальным АВ-блокадам [80]. Из-за высокой и быстрой заболеваемости АВ-блокадой у пациентов с синкопе и блокадой ножки пучка Гиса, имеющих нормальное $H-V$ -время проведения, предпочтительной допустимой тактикой может быть скорее имплантация ЭКС, чем регистрирующего устройства (класс IIa, уровень доказательности C). Электрофизиологическое исследование считается нормальным при отсутствии следующих явлений: 1) патологического времени восстановления функции синусного узла; 2) базового $H-V$ -интервала ≥ 70 мс; 3) блокады системы Гиса–Пуркинье второй или третьей степени, обнаруживаемой во время учащающейся предсердной кардиостимуляции, или блокады системы Гиса–Пуркинье высокой степени, выявляемой внутривенным введением аймалина; 4) индукции устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии при программируемой электрической стимуляции; 5) индукции быстрой, гемодинамически нестабильной наджелудочковой тахикардии, особенно при воспроизведении спонтанных симптомов.

И наконец, нужно отметить, что у пациентов с нейромышечными заболеваниями и фасцикулярной блокадой любой степени, с наличием симптомов или без них, электрокардиостимуляция может иметь место, принимая во внимание непредсказуемость прогрессирования нарушений АВ-проведения [52–58].

Выбор режима ЭКС при хронической бифасцикулярной и трифасцикулярной блокаде обобщен на рисунке 2 (см. также табл. 1.2.2).

1.2.5. Выбор режима электрокардиостимуляции для пациентов с атриовентрикулярной блокадой

Пациентам с АВ-блокадой электрокардиостимуляция и определение чувствительности желудочков существенно необходимы. Подходящими режимами электрокардиостимуляции являются VVI и DDD или, в качестве альтернативы, VDD с одним электродом (см. рис. 2). Последние проспективные рандомизированные исследования пациентов с синусовым ритмом сравнивали желудочковую и АВ-стимуляцию по таким конечным точкам, как смертность, качество жизни, возникновение фибрилляции предсердий, инсультов или тромбоэмболических осложнений. В исследовании STOPP, в котором 60% пациентов имели АВ-блокаду, первичные конечные точки — развитие инсультов или смертность от сердечно-сосудистых причин, значительно не отличались между группами с VVI- и DDD-режимами [81, 82]. Не было также никакой разницы в годовых показателях смертности от всех причин, инсультов или частоте госпитализаций по причине застойной сердечной недостаточности. Единственная значимая разница была установлена в годовой частоте возникновения ФП. Анализ подгруппы, проводившийся в рамках этого исследования, показал пользу физиологической электрокардиостимуляции у более молодых пациентов (< 74 лет) по таким показателям, как риск инсультов или смертности от сердечно-сосудистых причин. Несмотря на это, нужно отметить, что последний анализ исследования STOPP показал, что зависимые от электрокардиостимуляции пациенты получают значительную пользу от DDD-режима, по сравнению с режимом VVI, в отношении показателей сердечно-сосудистой смертности или инсультов, сердечно-сосудистой смертности и общей летальности [83]. Другое проспективное рандомизированное исследование (PASE) показало, что нет разницы в качестве жизни, сердечно-сосудистых событиях или смертности между пациентами с АВ-блокадой, которым проводилась электрокардиостимуляция в режимах DDD или VVI [84]. Похожие результаты были отмечены в исследовании UKPACE у пожилых пациентов,

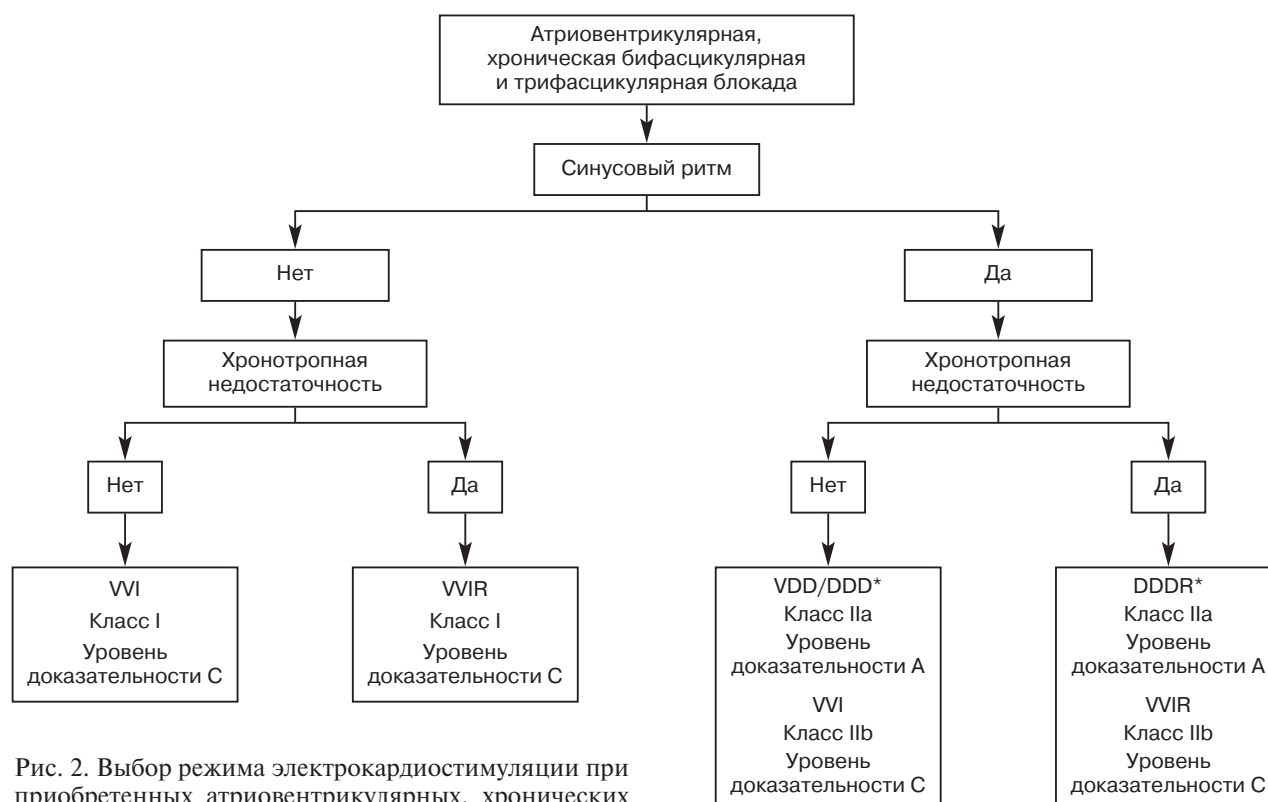


Рис. 2. Выбор режима электрокардиостимуляции при приобретенных атриовентрикулярных, хронических бифасцикулярных и трифасцикулярных блокадах.

Когда атриовентрикулярная блокада носит непостоянный характер, должны быть выбраны режимы электрокардиостимуляции с алгоритмами для сохранения собственной атриовентрикулярной проводимости.

*VVIR может быть альтернативным режимом, особенно у пациентов с низким уровнем физической активности и у лиц с заведомо ожидаемой короткой продолжительностью жизни.

Таблица 1.2.2

**Рекомендации по электрокардиостимуляции
при хронической бифасцикулярной и трифасцикулярной блокаде**

Клиническое показание	Класс	Уровень доказательности
1. Интермиттирующая атриовентрикулярная блокада третьей степени	Класс I	C
2. Атриовентрикулярная блокада второй степени, Мобитц II		
3. Альтернирующая блокада ножки пучка Гиса		
4. Данные электрофизиологического исследования за значительно пролонгированный интервал $H-V$ (≥ 100 мс) или индуцированная электрокардиостимуляцией блокада ниже уровня пучка Гиса у пациентов с симптомами		
1. Не доказано, что синкопе обусловлен атриовентрикулярной блокадой, при исключении других возможных причин, в особенности желудочковой тахикардии [66, 69, 71, 74, 76, 78, 79]	Класс IIa	B
2. Нейромышечные заболевания (такие как миотоническая мышечная дистрофия, синдром Kearns–Sayre и т. д.) с фасцикулярной блокадой любой степени	Класс IIa	C
3. Случайные находки при электрофизиологическом исследовании — значительно пролонгированный интервал $H-V$ (≥ 100 мс) или индуцированная электрокардиостимуляцией блокада ниже уровня пучка Гиса у пациентов без симптомов	Класс IIa	C
Нет	Класс IIb	
1. Блокада ножки пучка Гиса без атриовентрикулярной блокады или симптомов [66, 71]	Класс III	B
2. Блокада ножки пучка Гиса с атриовентрикулярной блокадой первой степени без симптомов [66, 71]		

у которых такие показатели, как частота смертности от всех причин или частота сердечно-сосудистых событий, не зависели от режима кардиостимуляции [85]. Эти исследования показали, что у большой доли этих пациентов, составившей от 5 до 26%, развивался синдром пейсмейкера при режиме стимуляции VVI. В отношении использования одноэлектродного VDD-режима стимуляции в случаях с нормальной функцией синусного узла последние исследования показали, что он эквивалентен DDD-режиму, уменьшая затраты на имплантацию и последующее наблюдение [86–89].

Пациенты с АВ-блокадой или блокадой ножки пучка Гиса и с показаниями для постоянной электрокардиостимуляции представляют особый интерес, если у них сниженная фракция выброса левого желудочка ($\leq 35\%$). Исследование DAVID показало, что у пациентов, которым необходима имплантация кардиовертера-дефибриллятора без показаний для постоянной электрокардиостимуляции, DDDR-режим стимуляции с частотой 70 уд/мин хуже, чем резервный VVI-режим стимуляции с частотой 40 уд/мин, в отношении комбинированной конечной точки, включающей летальность и прогрессирование сердечной недостаточности [90]. Для такой группы пациентов врач должен принять во внимание несколько важных факторов, например: является ли пациент кандидатом на традиционную электрокардиостимуляцию или на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора и/или бивентрикулярного устройства для сердечной ресинхронизации. К тому же небольшие исследования показали, что усовершенствование и замена системы АВ-стимуляции на бивентрикулярные системы улучшают систолическую функцию левого желудочка [91, 92], тогда как в последнем исследовании показано, что у пациентов с дисфункцией левого желудочка, которым необходима постоянная электрокардиостимуляция по традиционным показаниям, бивентрикулярная стимуляция лучше, чем стимуляция правого желудочка, в отношении таких показателей, как функция левого желудочка, качество жизни, максимальная и субмаксимальная переносимость физических нагрузок [93]. Эти вопросы подробнее будут обсуждаться в разделе «Сердечная ресинхронизирующая терапия».

Следующий вопрос, на который следует обратить внимание, — это выбор участка стимуляции или комбинации зон в правом желудочке. Ясно, что хотя верхушка правого желудочка легко доступна и идеально подходит для стабильной фиксации электрода, имеет низкую чувствительность и порог стимуляции, это не способствует достижению наилучших гемодинамических результатов [94], а в отдаленном периоде стимуляция из верхушки правого желудочка может оказывать неблагоприятное

воздействие на функцию ЛЖ и привести к структурному ремоделированию, так же как и к нарушению перфузии и иннервации ЛЖ [95–101]. Тем не менее в ходе исследований, которые изучали непосредственные и отдаленные результаты при стимуляции таких альтернативных участков, как выводной тракт правого желудочка или выводной тракт правого желудочка в сочетании с верхушкой, по сравнению со стимуляцией только верхушки, были получены противоречивые результаты. Неотложные гемодинамические исследования главным образом выявили, что стимуляция выводного тракта или двухфокусная стимуляция давали лучшие результаты, тогда как большинство контролируемых исследований с постоянной стимуляцией выявили, что результаты стимуляции вышеуказанных участков эквивалентны результатам при стимуляции верхушки правого желудочка [100, 102–111]. Септальная стимуляция может быть наиболее полезной, так как два небольших контролируемых исследования показали, что она лучше сохраняет функцию ЛЖ в промежуточном и отдаленном периодах наблюдения по сравнению с апикальной стимуляцией [100, 114]. Стимуляция пучка Гиса или зоны около пучка Гиса также может представлять интерес для пациентов с узким комплексом *QRS*. Она является как практически выполнимой, так и безопасной по сравнению с обычной стимуляцией верхушки правого желудочка и может давать улучшение функциональных и гемодинамических параметров в течение длительного периода наблюдения [112]. У таких пациентов бивентрикулярная стимуляция превосходит правожелудочковую апикальную стимуляцию по таким показателям, как сократительная функция и наполнение ЛЖ [113]. Однако ни одна рекомендация не может быть предложена относительно локализации зоны стимуляции правого желудочка.

Выбор режимов стимуляции при приобретенных АВ-блокадах показан на рисунке 2.

1.3. Острый инфаркт миокарда

1.3.1. Электрокардиостимуляция при нарушениях проведения, связанных с острым инфарктом миокарда

Основные нарушения проведения, обусловленные острым инфарктом миокарда, включают АВ-блокаду и внутрисердечные нарушения проведения [115–118]. Они являются результатом как дисбаланса вегетативной нервной системы, так и ишемии или некроза структур проводящей системы сердца.

Несмотря на развитие новых методов лечения острого инфаркта миокарда (включающих тромболизис и чрескожное коронарное вмешательство),

частота встречаемости нарушений внутрижелудочкового проведения значительно не изменилась, тогда как частота встречаемости АВ-блокады снизилась, но все еще остается высокой [115, 116, 119–122].

Данные, полученные у 75 993 пациентов, включенных в четыре крупных рандомизированных клинических исследования (GUSTO-I, GUSTO-IIb, GUSTO-III и ASSENT-II), свидетельствуют о том, что АВ-блокада развивается почти в 7% случаев острого инфаркта миокарда [119]. Пациенты с перинфарктной АВ-блокадой имеют более высокую внутригоспитальную и отдаленную летальность, чем пациенты с сохранным АВ-проведением [119].

Данные, касающиеся распространенности нарушений внутрижелудочкового проведения у пациентов с острым инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию, свидетельствуют о том, что частота встречаемости блокады ножек пучка Гиса значительно не изменилась при этой терапии, и в транзитном варианте эти нарушения встречаются у 18,4% пациентов, а в персистирующем варианте — у 5,3% пациентов [122].

Нарушения проведения имеют неблагоприятный прогноз со значительным увеличением частоты смертности даже в эру тромболитической терапии [115–122]. Повышение риска смертности прослеживается в большей мере в течение первых 30 дней, как при нижнем, так и при переднем инфаркте миокарда. Однако если инфаркт миокарда осложняется атриовентрикулярной или внутрижелудочковой блокадой, отдаленный прогноз для

выживших преимущественно зависит от протяженности поражения миокарда, степени сердечной недостаточности и частоты возникновения гемодинамических осложнений [115–123].

Локализация инфаркта миокарда влияет на тип нарушения проведения при остром инфаркте миокарда. АВ-блокада, ассоциирующаяся с инфарктом нижней стенки, локализуется выше пучка Гиса у большинства пациентов, тогда как АВ-блокада, ассоциирующаяся с инфарктом передней стенки, чаще локализуется ниже АВ-узла [124]. Таким образом, первый вариант обычно сопровождается преходящей брадикардией, с выскальзывающим ритмом и узким комплексом *QRS* с частотой свыше 40 уд/мин и низкой смертностью, тогда как второй вариант сопровождается нестабильным выскальзывающим ритмом, с широким комплексом *QRS* и чрезвычайно высокой (до 80%) смертностью, обусловленной обширной зоной некроза. Внутрижелудочковые нарушения проведения обычно развиваются при переднем и переднеперегородочном инфаркте как результат специфических условий кровоснабжения [118, 124]. Их наличие во время острого инфаркта миокарда ассоциируется с неблагоприятным ранним и отдаленным прогнозом и повышенным риском внезапной сердечной смерти.

Природа и прогноз нарушений проведения, сопровождающих острый инфаркт миокарда, отчасти отличаются от других форм нарушений проведения. Более того, показания для постоянной электрокардиостимуляции после острого инфаркта миокарда зависят от сосуществования АВ-блокады и внутрижелудочковых нарушений проведения

Таблица 1.3.1

**Рекомендации по постоянной электрокардиостимуляции
при нарушениях проведения, связанных с острым инфарктом миокарда**

Клиническое показание	Класс	Уровень доказательности
1. Персистирующая АВ-блокада третьей степени с предшествующими или нет внутрижелудочковыми нарушениями проведения [115, 125, 126, 128]	Класс I	B
2. Персистирующая АВ-блокада второй степени типа Мобитц II, ассоциирующаяся с блокадой ножки пучка Гиса, с удлинением (или без удлинения) интервала <i>P–R</i> [125, 128]		
3. Преходящая АВ-блокада второй степени типа Мобитц II или третьей степени, ассоциированные с недавно возникшей блокадой ножки пучка Гиса [127, 128]		
Нет	Класс IIa	
Нет	Класс IIb	
1. Преходящая АВ-блокада второй или третьей степени без блокады ножки пучка Гиса [125, 128]	Класс III	B
2. Левый передний гемиблок, впервые возникший или уже имеющийся на момент поступления [128]		
3. Персистирующая АВ-блокада первой степени [128]		

[40, 125, 126]. Мы должны помнить, что у пациентов с инфарктом нижней стенки нарушения проведения могут быть преходящими (разрешаются в течение 7 дней) и чаще всего хорошо переносятся [127, 128]. Поэтому при таких обстоятельствах нет необходимости в имплантации ЭКС. Рекомендации по электрокардиостимуляции при персистирующих нарушениях проведения (сохраняющихся более 14 дней), связанных с острым инфарктом миокарда, суммированы в таблице 1.3.1.

Что касается тромбозиса и реваскуляризации, то данных о постоянстве нарушений проведения и их прогнозе недостаточно. Были предложены такие условные определения, как «преходящий, или транзиторный» и «постоянный, или персистирующий» типы нарушения проведения. АВ-блокада второй степени типа Мобитц II с блокадой ножки пучка Гиса и АВ-блокада третьей степени с расширенным комплексом *QRS* у постинфарктных пациентов имеют неблагоприятный прогноз.

1.4. Рефлекторный синкопе

Рефлекторный синкопе включает широкий спектр различных состояний, имеющих общие механизмы (вазодилатация и/или брадикардия). Считается, что он является следствием рефлекса, запущенного триггером, который вызывает острый неадекватный ответ, опосредованный вегетативной нервной системой. Основные причины рефлекторного синкопе приведены в таблице 1.4.1. В этой патологии синкопе является единственным симптомом, при котором оправдана имплантация ЭКС. Головокружение и недомогание не являются показаниями для электрокардиостимуляции, даже если у пациентов имеется патологический ответ на тесты, являющиеся диагностическими для рефлекторного синкопе. Синкопе должен быть диагностирован согласно определению, опубликованному в рекомендациях ESC [129], следующим образом: «Синкопе — это симптом, определяемый

как преходящая, самостоятельно купирующаяся потеря сознания, обычно ведущая к падению. Возникает относительно быстро, внезапно, и последующее восстановление сознания спонтанное, полное и обычно быстрое. В основе лежит механизм транзиторной общей мозговой гипоперфузии».

Хотя некоторым пациентам с ортостатической гипотензией или ситуационным синкопе имплантировали постоянный ЭКС, их группа слишком малочисленна и результаты слишком противоречивы [130–133], поэтому мы не считаем правомочным освещать и выносить их обособленно в данных рекомендациях. Заболевания вегетативной нервной системы, которые вызывают синкопе в основном путем выраженной гипотензии и/или брадикардии, не считаются в настоящее время показаниями к электрокардиостимуляции, хотя для некоторых она может быть полезна [130, 134]. Обсуждение данного вопроса будет ограничено оценкой роли электрокардиостимуляции у пациентов с каротидным и вазовагальным синдромами, с упоминанием аденозин-сенситивного синкопе.

1.4.1. Синдром каротидного синуса

Было замечено, что сдавливание в области бифуркации общей сонной артерии вызывает рефлекс, который ведет к замедлению сердечного ритма и падению артериального давления. Некоторые пациенты с синкопе дают патологический ответ на каротидный массаж [135, 136]. Желудочковая пауза длительностью 3 с или более и падение систолического артериального давления до 50 мм рт. ст. или ниже считаются патологией и определяются как гиперчувствительность каротидного синуса [137–139]. Массаж каротидного синуса — это метод, используемый для выявления синдрома каротидного синуса у пациентов с синкопе; точная методология его проведения и результаты изложены в рекомендациях по синкопе [129]. Нужно подчеркнуть, что воспроизведение симптомов во время массажа необходимо для диагностики синдрома каротидного синуса, тогда как без симптомов ставится диагноз каротидной гиперчувствительности [140]. Хотя синдром каротидного синуса считается потенциальной причиной спонтанного синкопе, он все еще находится на стадии исследований в современной клинической практике и поэтому, возможно, недооценивается.

1.4.1.1. Показания к электрокардиостимуляции при синдроме каротидного синуса

Первые сообщения об устранении синкопе при синдроме каротидного синуса путем постоянной электрокардиостимуляции появились в 1970-х годах [141, 142]. Последующие исследования [143, 144],

Таблица 1.4.1

Основные причины рефлекторного синкопе (адаптировано из M. Brignole и соавт. [129])

Вазовагальный синкопе (обычный обморок)
Синкопе каротидного синуса
Ситуационный синкопе
Острое кровотечение (или резкая потеря жидкости)
Кашель и чихание
Желудочно-кишечная стимуляция (глотание, дефекация и висцеральная боль)
Мочеиспускание (после мочеиспускания)
После физической нагрузки
После приема пищи
Другие (например, игра на духовых инструментах, поднятие тяжестей)
Невралгия языкоглоточного нерва

включая нерандомизированные сравнительные исследования [145], показали, что кардиостимуляция у таких пациентов может значительно уменьшить количество синкопальных эпизодов, и в середине 1980-х годов электрокардиостимуляция стала одобренным методом лечения. Первое рандомизированное исследование, сравнивающее таких пациентов с электрокардиостимуляцией и без нее, было описано в 1990-х годах [146]. Это исследование включало 60 пациентов: 32 были включены в группу с ЭКС (18 пациентов с ЭКС в режиме VVI и 14 пациентов с ЭКС в режиме DDD), и 28 пациентов – в группу без лечения. После среднего периода наблюдения, который составил 36 ± 10 месяцев, синкопе рецидивировали у 9% пациентов в группе с электрокардиостимуляцией, по сравнению с 57% в нелеченной группе ($p < 0,0002$). В другом исследовании пациенты с кардиоингибиторным ответом на массаж каротидного синуса были с ЭКС, который был сконструирован для записи асистолических эпизодов. Длительные паузы (> 6 с) были зафиксированы у 53% пациентов в течение двухлетнего периода наблюдения и свидетельствовали о том, что положительный ответ на каротидный массаж прогнозирует возникновение спонтанных длительных желудочковых пауз [147] и что электрокардиостимуляция способна предотвратить симптомы этих длительных пауз. С тех пор, как от лекарственной терапии при кардиоингибиторном синдроме каротидного синуса отказались [148], электрокардиостимуляция стала единственным полезным методом лечения этих пациентов [143–146], несмотря на то что было проведено всего одно положительное рандомизированное исследование

с относительно небольшим количеством пациентов [147]. Рекомендации по электрокардиостимуляции при синдроме каротидного синуса суммированы в таблице 1.4.2.

1.4.1.2. Выбор режима кардиостимуляции при синдроме каротидного синуса

Хотя были споры о том, что однокамерная желудочковая стимуляция может быть адекватной и достаточной в относительно нечастых случаях, когда нет ни явного вазодепрессорного компонента рефлекса, ни так называемого эффекта желудочковой стимуляции [149], при выборе электрокардиостимулятора предпочтение отдается двухкамерной электрокардиостимуляции [144, 150]. Некоторые двухкамерные ЭКС со сложными усовершенствованными алгоритмами были специально созданы для ограничения эффектов гипотензии, являющейся следствием вазодилатации. Алгоритмы были основаны на учащении ритма стимуляции, когда собственный сердечный ритм внезапно замедлялся. Хотя первые результаты свидетельствовали в пользу этих алгоритмов [151], в настоящее время еще нет хорошо продуманного исследования, показывающего, что они превосходят простой гистерезис ритма во время длительной электрокардиостимуляции.

1.4.2. Вазовагальный синкопе

Среди всех пациентов, госпитализированных по поводу синкопальных состояний, в 50% случаев диагностируется вазовагальный синкопе [152–154]. В большинстве случаев истории болезней довольно типичны для того, чтобы диагнозы вазовагальных

Таблица 1.4.2

Рекомендации по электрокардиостимуляции при синдроме каротидного синуса

Клиническое показание	Класс	Уровень доказательности
Рецидивирующие синкопе, вызванные ненамеренным сдавливанием каротидного синуса и воспроизводимые при массаже каротидного синуса, сопровождающиеся желудочковой асистолией длительностью более 3 с (пациент может быть в синкопальном или пресинкопальном состоянии), при отсутствии приема медикаментов, которые подавляют активность синусного узла	Класс I	C
Рецидивирующие необъяснимые синкопе, без явного ненамеренного сдавливания каротидного синуса, но синкопе вызывается при массаже каротидного синуса и ассоциируется с желудочковой асистолией более 3 с (пациент может быть в синкопальном или пресинкопальном состоянии), при отсутствии приема медикаментов, которые подавляют активность синусного узла [145–149]	Класс IIa	B
Первый синкопе, с явным ненамеренным сдавливанием (или без него) каротидного синуса, но синкопе (или пресинкопе), вызываемый массажем каротидного синуса, ассоциирующийся с желудочковой асистолией более 3 с, при отсутствии приема медикаментов, которые подавляют активность синусного узла	Класс IIb	C
Гиперчувствительный рефлекс каротидного синуса без симптомов	Класс III	C

синкопе выставлялись без проведения каких-либо дополнительных исследований. Однако в некоторых случаях тилт-тест (tilt-test) остается основным методом, использующимся для диагностики вазовагальной природы синкопального состояния. Методология проведения, осложнения тилт-теста и критерии положительного ответа на него были уже подробно описаны [129]. Во многих исследованиях проводилась оценка роли тилт-теста в выборе метода лечения, включая электрокардиостимуляцию, при вазовагальном синкопе. Данные контролируемых исследований показали, что 50% пациентов с исходно положительным тилт-тестом при повторном тестировании давали отрицательный ответ на него, вне зависимости от того, получали они лечение или плацебо [155–157]. Более того, первые исследования не были прогностическими в плане оценки отдаленных результатов электрокардиостимулирующей терапии [156]. И наконец, механизм синкопе, индуцированного тилт-тестом, чаще всего отличался от спонтанного синкопе, зарегистрированного имплантируемым регистрирующим устройством [158]. Эти данные свидетельствуют о том, что тилт-тест имеет небольшое значение или вовсе не имеет значения для оценки эффективности лечения, особенно электрокардиостимуляции.

1.4.2.1. Некардиостимулирующая терапия при вазовагальном синкопе

Несмотря на то что вазовагальный синкопе является наиболее частой причиной потери сознания, существующие в настоящее время методы лечения основаны на неполном понимании патофизиологии потери сознания. В большинстве случаев пациенты, находящиеся в поиске профессиональной консультации после того, как испытали вазовагальный синкопе, в основном требуют заверения и информации о доброкачественности природы подобных состояний. В особенности, опираясь на анамнез заболевания, пациенты должны быть информированы о вероятности рецидива синкопе. Первоначальная консультация также должна включать советы об адекватной гидратации и информацию о предварительных симптомах, которые могут позволить пациентам распознать надвигающееся синкопальное состояние и предпринять необходимые меры, например, принять горизонтальное положение или применить изометрические маневры, чтобы предотвратить или ограничить последствия потери сознания. Фармакологическое лечение у пациентов с вазовагальным синкопе, большей частью эффективное по результатам нерандомизированных исследований, оказалось полностью разочаровывающим по результатам рандомизированных исследований [159, 160].

1.4.2.2. Показания для электрокардиостимуляции при вазовагальном синкопе

Нерандомизированные исследования. Обоснованием использования электрокардиостимуляции у пациентов с вазовагальными синкопе послужили частые наблюдения спонтанных или индуцированных тилт-тестом длительных желудочковых пауз у этих пациентов. Однако результаты тилт-теста главным образом показали, что электрокардиостимуляция не предотвращает синкопе, хотя может продлевать продромальный период [161, 162]. Тем не менее электрокардиостимуляция стала объектом ряда как небольших, так и крупных одно- и многоцентровых наблюдательных исследований [161, 164], показывающих эффективность у тщательно отобранных групп пациентов.

Рандомизированные исследования. Эффективность электрокардиостимуляции исследовалась в пяти мультицентровых рандомизированных контролируемых исследованиях [165–169]: трех неслепых исследованиях [165–167], которые дали положительные результаты, и двух слепых исследованиях [168, 169], которые дали отрицательные результаты. Самая сильная доказательная база была предоставлена исследованием the North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS) [166] и исследованием the European VASIS [165]. В рандомизированном контролируемом исследовании Syncore Diagnosis and Treatment Study (SYDIT) [167] контрольная группа пациентов получала атенолол, и оказалось, что электрокардиостимуляция превосходила бета-блокаторы в предотвращении рецидивов синкопе. После публикации результатов этих трех исследований электрокардиостимуляция стала считаться надежным методом лечения пациентов с частыми вазовагальными синкопе. Однако данные исследований VPS II [168] и Vasovagal Syncore and Pacing Trial (Synpace) [169] оказались противоречивыми. Они отличались от предыдущих исследований тем, что пациентам в контрольной группе был имплантирован постоянный ЭКС, который был отключен. Хотя и было выявлено снижение частоты рецидивов синкопе на 30% (95% CI от 33 до 63%), исследование VPS II не доказало значительного превосходства электрокардиостимулирующей терапии. В исследовании Synpace синкопе рецидивировали у 50% пациентов с активированным электрокардиостимулятором и у 38% пациентов с инактивированным электрокардиостимулятором. Как сообщалось в Европейских рекомендациях по синкопе [129], если суммировать результаты пяти исследований, то при оценке 318 пациентов синкопе рецидивировали у 21% (33/156) пациентов со стимуляцией и у 44% (72/162) пациентов без кардиостимуляции

($p < 0,001$). Тем не менее все исследования имели недостатки, и поэтому необходимо завершить исследования с дальнейшим наблюдением, обращая внимание на эти недостатки, особенно на критерии отбора пациентов на ЭКС до имплантации, которые могут получить пользу от электрокардиостимулирующей терапии, и только после этого мы сможем судить об эффективности электрокардиостимулирующей терапии у избранной популяции пациентов с рецидивирующими вазовагальными синкопальными состояниями.

Недостаточная эффективность электрокардиостимуляции не должна удивлять, так как она предполагает коррекцию желудочковых пауз, но не может устранять гипотензию, обусловленную вазодилатацией, что чаще и является доминирующим механизмом, ведущим к потере сознания при вазовагальном синкопе. В недавнем исследовании, использующем имплантируемые записывающие устройства [158], было выявлено, что только у половины пациентов регистрировалась асистолическая пауза во время спонтанного синкопе. Роль имплантируемого записывающего устройства в отборе пациентов, которые, возможно, получают пользу от электрокардиостимуляции, оценивалась в исследовании ISSUE 2 [170], которое подтвердило предыдущие данные [158] о том, что у пациентов с асистолическими спонтанными синкопе по данным имплантируемого регистрирующего устройства электрокардиостимуляция может оказаться эффективной. В любом случае, необходимо подчеркнуть, что решение об имплантации ЭКС должно быть принято в клиническом контексте, так как порой доброкачественные состояния часто наблюдаются у молодых пациентов, у которых имплантация ЭКС (электродов) на длительный период времени (несколько десятков лет) может ассоциироваться с различными осложнениями. Таким

образом, постоянная электрокардиостимуляция должна быть рекомендована исключительно избранной небольшой группе пациентов с тяжелыми рецидивирующими вазовагальными синкопе и длительной асистолией, зафиксированной по холтеровскому мониторингованию и/или тилт-тестом. Рекомендации по электрокардиостимуляции при вазовагальном синкопе суммированы в таблице 1.4.3. Если выносится решение о необходимости постоянной электрокардиостимуляции для лечения вазовагального синкопе, то устройство должно быть способным программировать режимы стимуляции желудочка, при необходимости, от одного цикла к следующему (DDIR + гистерезис, DDD/AMC, DDD + AVD гистерезис) [165] и контролировать внезапные нарушения ритма (выпадение ритма, замедление, сглаживание ритма и т. д.) [166, 167]. В небольшой серии исследований было показано, что ЭКС с гемодинамическими сенсорами (с интракардиальным сопротивлением и пиковым эндокардиальным ускорением) способны диагностировать вазовагальные эпизоды раньше — до выпадения ритма. AAI-подобные алгоритмы противопоказаны.

1.4.3. Аденозин-сенситивный синкопе

Целый ряд исследований, проводивших подробный анализ, показали, что 20–30% пациентов с синкопальными состояниями не имеют точного диагноза [153, 171]. Эти наблюдения привели к разработке новых методов исследования пациентов с синкопе неясной этиологии. Среди них считается полезным и завоевало определенное признание внутривенное болюсное введение 20 мг аденозина [172, 173]. Методология и критерии положительности этого теста уже были описаны [129, 172, 173]. Хотя исследователи и не пришли к консенсусу относительно положительности критериев

Таблица 1.4.3

Рекомендации по электрокардиостимуляции при вазовагальном синкопе

Клиническое показание	Класс	Уровень доказательности
Нет	Класс I	
1. Пациенты старше 40 лет с рецидивирующими выраженными вазовагальными синкопе, у которых зафиксирована длительная асистолия во время регистрации ЭКГ и/или тилт-теста, после неэффективности других методов лечения, которые информированы о противоречивых результатах клинических исследований	Класс IIa	C
2. Пациенты моложе 40 лет с рецидивирующими выраженными вазовагальными синкопе, у которых зафиксирована длительная асистолия во время регистрации ЭКГ и/или тилт-теста, после неэффективности других методов лечения, которые информированы о противоречивых результатах клинических исследований	Класс IIb	C
1. Пациенты без доказуемой брадикардии во время рефлекторного синкопе	Класс III	C

теста, наблюдалось уменьшение числа пациентов без диагноза к концу обширной исследовательской работы (примерно от 5 до 10%). Единственной выходящей за пределы нормы находкой была патологически длинная желудочковая пауза во время инъекции аденозина. Эта длинная пауза, продолжающаяся более 6 с [173] или более 10 с [172], была обусловлена внезапным возникновением АВ-блокады. Пациентам, отобранным на основании этих данных, был имплантирован постоянный ЭКС. Терапия была протестирована в одном рандомизированном исследовании, включавшем 20 пациентов [175]. Результаты оказались в пользу электрокардиостимуляции: после среднего периода наблюдения, составившего 52 месяца, ни у одного из пациентов в группе с электрокардиостимуляцией не было рецидивов синкопе, в то время как в группе без кардиостимуляции синкопе наблюдались у 6 пациентов ($p < 0,02$). Оценка этих благоприятных результатов была дополнена наблюдениями сердечного ритма во время рецидивов синкопальных состояний, регистрируемых имплантируемым записывающим устройством: только у 50% пациентов отмечалась брадикардия [174, 176, 177]. Наконец, до настоящего времени не было проведено хорошо продуманного рандомизированного исследования, способного определить пользу электрокардиостимуляции у пациентов с положительным аденозиновым тестом (АТФ-тест) [129], таким образом, никакие определенные рекомендации не могут быть даны.

1.5. Электрокардиостимуляция у детей, подростков и пациентов с врожденными пороками сердца

Показания для постоянной электрокардиостимуляции у детей и подростков, несмотря на их схожесть с таковыми у взрослых, имеют отдельные нюансы, ввиду которых необходимо обратить внимание на ряд определяющих факторов перед тем, как принять решение об имплантации постоянного ЭКС (таблица 1.5.1) [178–180].

Логический подход к решению вопроса об имплантации постоянного ЭКС основывается на возрасте пациента, симптомах, виде заболевания, истории его развития и возможном существовании структурных аномалий, врожденного порока сердца. Основные показания для электрокардиостимуляции у пациентов этого возраста — это симптоматическая брадикардия, синдром брадикардии—тахикардии, врожденная АВ-блокада третьей степени, после хирургического вмешательства или приобретенная прогрессирующая АВ-блокада второй или третьей степени и синдром удлиненного интервала $Q-T$.

В любом случае, решение об имплантации ЭКС новорожденному, ребенку или подростку всегда не простое, так как помимо технических особенностей, связанных с выполнением данной операции, трудности могут возникнуть из-за неадекватности кардиостимулирующей системы росту ребенка и возникновения психологических проблем у пациента и его семьи. Тем не менее на сегодняшний день ясно, что любая необоснованная отсрочка в решении об имплантации ЭКС, которая позволяет пациенту оставаться с редким узловым или выскальзывающим желудочковым ритмом, часто ведет к дальнейшим структурным и функциональным проблемам со стороны сердца и подвергает его риску развития внезапной сердечной смерти.

1.5.1. Дисфункция синусного узла и синдром брадикардии—тахикардии у детей и подростков

Заболевание синусного узла хотя и редко, но все чаще и чаще встречается у детей и подростков, особенно после вмешательств на предсердиях при операциях по поводу врожденных пороков сердца [178, 180–183]. У детей с синусовой брадикардией самым значимым критерием при принятии решения об электрокардиостимуляции является наличие симптомов (то есть синкопе или необоснованная слабость или одышка), нежели критерий абсолютной частоты сердечных сокращений [184–186]. Клиническое значение брадикардии зависит от возраста, так как редкий ритм (< 50 /мин) может быть нормой для тренированного подростка, но не у новорожденного.

Синдром брадикардии—тахикардии часто встречается у пациентов после хирургической коррекции врожденного порока сердца. Синдром манифестирует периодами брадикардии, которые часто ассоциируются с предсердной тахикардией или трепетанием предсердий. Смешанная природа синдрома делает лечение трудным или неэффективным и часто требует комплексного терапевтического подхода, который сочетает в себе антиаритмическое медикаментозное лечение, катетерную абляцию или специфические антитахикардитические алгоритмы электрокардиостимуляции с традиционной стимуляцией желудочков для лечения эпизодов с критической брадикардией.

Длительная медикаментозная терапия антиаритмическими препаратами, такими как амиодарон или соталол, хотя и может быть эффективной при лечении предсердных тахикардий и трепетания предсердий, чаще ведет к усугублению брадикардии, что требует постоянной стимуляции желудочков как вспомогательной, дополнительной терапии.

Таблица 1.5.1

**Рекомендации по электрокардиостимуляции при врожденных пороках сердца
и у детей раннего и подросткового возраста**

Клиническое показание	Класс	Уровень доказательности
1. Врожденная АВ-блокада третьей степени с любым из следующих состояний: Симптомы Желудочковый ритм <50–55/мин у новорожденных Желудочковый ритм <70/мин при врожденных пороках сердца Дисфункция желудочков Выскальзывающий ритм с широкими <i>QRS</i> -комплексами Сложная желудочковая эктопия Внезапные желудочковые паузы >2–3× базовую длительность цикла Удлинённый интервал <i>Q–Tc</i> Наличие блокады, опосредованной материнскими антителами [188–198]	Класс I	B
2. Атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени с: симптоматической брадикардией* желудочковой дисфункцией	Класс I	C
3. Послеоперационная атриовентрикулярная блокада второй степени Мобитц II или третьей степени, которая сохраняется хотя бы 7 дней после хирургического вмешательства на сердце [199, 200]	Класс I	C
4. Дисфункция синусового узла с корреляцией с симптомами [184–186]	Класс I	C
1. Бессимптомная синусовая брадикардия у детей со сложными врожденными пороками и сердечным ритмом в покое <40 уд/мин или желудочковыми паузами >3 с [184–186]	Класс IIa	C
2. Синдром брадикардии–тахикардии с необходимостью антиаритмической терапии в тех случаях, когда другие лечебные мероприятия, такие как катетерная абляция, невозможны [187]	Класс IIa	C
3. Синдром удлинённого интервала <i>Q–T</i> с АВ-блокадой 2:1 или АВ-блокадой третьей степени Симптоматической брадикардией* (спонтанной или вызванной бета-блокаторами) Пауза-зависимой желудочковой тахикардией [201–203]	Класс IIa	B
4. Врожденный порок сердца и ухудшение гемодинамики, обусловленное синусовой брадикардией* или потерей атриовентрикулярного синхронизма	Класс IIa	C
1. Врожденная атриовентрикулярная блокада третьей степени без показаний к электрокардиостимуляции класса I [188–198]	Класс IIb	B
2. Преходящая послеоперационная атриовентрикулярная блокада третьей степени с резидуальной бифасцикулярной блокадой	Класс IIb	C
3. Бессимптомная синусовая брадикардия у подростков с врожденным пороком сердца и ЧСС в покое <40/мин или паузами при желудочковом ритме >3 с [184–186]	Класс IIb	C
4. Нейромышечные заболевания с атриовентрикулярной блокадой любой степени без симптомов	Класс IIb	C
1. Преходящая послеоперационная атриовентрикулярная блокада с восстановлением атриовентрикулярной проводимости в течение 7 дней [199, 200]	Класс III	B
2. Бессимптомная послеоперационная бифасцикулярная блокада с атриовентрикулярной блокадой первой степени и без нее	Класс III	C
3. Бессимптомная атриовентрикулярная блокада второй степени I типа	Класс III	C
4. Бессимптомная синусовая брадикардия у подростков с минимальным сердечным ритмом >40/мин и максимальными паузами при желудочковом ритме <3 с [184–186]	Класс III	C

* Клиническое значение брадикардии зависит от возраста.

Клинические результаты проспективных мультицентровых исследований по электрокардиостимуляции с антитахикардическими алгоритмами, использовавших устройства со специальными алгоритмами, свидетельствовали об обоснованной эффективности (54%) в избранной группе пациентов [187]. В таких случаях надо учитывать, что антитахикардическая стимуляция может приводить к дальнейшему учащению предсердных аритмий, 1:1 АВ-проводимости и внезапной смерти. Во избежание таких случаев строго рекомендуется совместное использование препаратов, блокирующих АВ-узел.

В последние годы огромный опыт наряду с использованием усовершенствованных систем электроанатомического картирования позволил повысить эффективность катетерной аблации в лечении предсердных тахикардий и трепетания предсердий, которые развиваются у пациентов с врожденными пороками сердца [178]. Тем не менее, несмотря на доступные альтернативные методы лечения, синдром брадикардии–тахикардии у детей и подростков продолжает оставаться трудноизлечимым заболеванием с неопределенным исходом.

1.5.2. Врожденная атриовентрикулярная блокада

Врожденная АВ-блокада — относительно редкое состояние, которое обусловлено патологией эмбрионального развития АВ-узла или является следствием системной красной волчанки у матери [188, 189]. Врожденные пороки сердца, такие как корригированная транспозиция магистральных сосудов, первичный дефект межпредсердной перегородки и дефект межжелудочковой перегородки, могут быть ассоциированы с АВ-блокадой третьей степени. На сегодняшний день наши диагностические возможности исследования плода в утробе матери позволяют выявлять проблему между 18-й и 20-й неделями гестации.

Как клиническая проблема у новорожденных и детей изолированная врожденная АВ-блокада в основном проявляется необычайно медленной частотой сердечных сокращений, нежели симптомами, которые она вызывает [188, 190]. ЭКГ обычно выявляет АВ-блокаду третьей степени со стабильно узкими QRS-комплексами [188, 190]. Анамнез заболевания у детей с электрокардиостимуляцией достаточно хорошо известен на сегодняшний день на основании целого ряда наблюдательных исследований [190–195]. Эти знания о развитии заболевания, полученные в результате современных диагностических технологий, так же как и достижения в области электрокардиостимуляции, изменили наши взгляды касательно показаний и времени электрокардиостимуляции. В настоящее время

совершенно ясно, что симптоматика у ребенка не является основным критерием для электрокардиостимуляции. Подавляющее большинство исследователей признают, что ранняя электрокардиостимуляция на основании ряда критериев (средняя частота сердечных сокращений, наличие пауз в базовом ритме, толерантность к физической нагрузке, выявление материнских антител, обуславливающих блокаду, и структура сердца) рекомендуется в качестве метода выбора лечения [178, 191–198]. Последние проспективные исследования показали, что ранняя электрокардиостимуляция (при диагнозе) дает преимущество в плане повышения выживаемости, уменьшая вероятность синкопальных состояний и тормозя прогрессирование дисфункции миокарда и митральной регургитации у значительного числа пациентов.

1.5.3. Атриовентрикулярная блокада и хирургические вмешательства на сердце

АВ-блокада является самым распространенным осложнением после хирургической коррекции врожденных пороков сердца и возникает в 1–3% случаев всех таких операций. Имплантация ЭКС рекомендована пациентам с персистирующей послеоперационной АВ-блокадой, сохраняющейся в течение 7 дней. Позднее восстановление АВ-проводения после имплантации ЭКС по поводу послеоперационной блокады обнаруживается у значительного числа пациентов. Тем не менее не представляется возможным определить клинические предикторы относительно характеристик пациентов, типа блокады или типа хирургического вмешательства [199, 200].

1.5.4. Синдром удлиненного интервала Q–T

Синдром удлиненного интервала Q–T — это аритмогенное наследственное заболевание с высоким риском развития внезапной сердечной смерти (BCC), обусловленным желудочковой тахикардией «torsades de pointes» и фибрилляцией желудочков. Электрокардиостимуляция показана пациентам с одновременной АВ-блокадой, или признаками симптоматической брадикардии (спонтанной или обусловленной приемом бета-блокаторов), или пауза-зависимой желудочковой тахикардией (см. табл. 1.5.1) [201].

После имплантации ЭКС прием бета-блокаторов должен быть продолжен. Р. Dorostkar и соавт. [202] сообщили о самой большой группе больных с синдромом удлиненного интервала Q–T (37 пациентов), которым имплантировали ЭКС и одновременно назначали бета-блокаторы. Средний период наблюдения этих пациентов составил более 6,3 года. Авторы обнаружили, что частота развития внезапной смерти, прерванных случаев внезапной

смерти или синкопе были недопустимо высокими (24%). Поэтому пациентам высокой группы риска с синдромом удлиненного интервала $Q-T$, особенно выжившим после остановки сердца, должна быть рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора [201, 203].

1.5.5. Взрослые пациенты с врожденным пороком сердца

Увеличивающейся частью популяции стали взрослые пациенты с врожденным пороком сердца. Благодаря возможности радикальной или паллиативной хирургической коррекции врожденных пороков сердца 85% пациентов, рожденных с пороками сердца, могут дожить до взрослого возраста. У многих из них в результате хирургической коррекции порока возникает необходимость в пожизненной электрокардиостимуляции, а у других возникает необходимость в электрокардиостимуляции позже, после операции, с целью антитахикардической стимуляции или в дополнение к медикаментозной терапии тахиаритмий (см. табл. 1.5.1). В нашу эру частота возникновения АВ-блокады после хирургической коррекции дефектов перегородок и тетрады Фалло снизилась, но в противовес этому увеличилась частота применения электрокардиостимуляции после коррекции сложных пороков сердца. Особая группа пациентов, которым необходима электрокардиостимуляция, включает тех, кто подвергается манипуляциям и наложению швов на предсердия, например, при операциях Фонтена, Мастарда и Сеннинга [178–180, 204]. Брадиаритмии и тахиаритмии могут наблюдаться в раннем послеоперационном периоде или в отдаленном периоде наблюдения. Недавно F. Walker и соавт. [204] в ретроспективном исследовании представили отдаленные результаты после имплантации ЭКС у 168 взрослых пациентов с врожденным пороком сердца. 45% пациентов требовалась электрокардиостимуляция периоперационно. Показаниями к имплантации ЭКС были АВ-блокада в 65% случаев, дисфункция синусного узла в 29% случаев и удлиненный интервал $Q-T$ или тахикардия в остальных случаях. Во время первой имплантации 63% пациентов электрокардиостимуляция проводилась эндокардиально. Трудности с сосудистым доступом наблюдались у 15% пациентов вследствие аномально расположенных вен, предыдущей операции или венозной обструкции. Двухкамерный ЭКС использовался в качестве первоначального имплантата у 42% пациентов, тогда как у 14% пациентов ЭКС были обновлены в отдаленном периоде наблюдения. В этой когорте пациентов 45% остались в группе риска развития предсердных аритмий вне зависимости от режима электрокардиостимуляции.

1.5.6. Выбор устройства и режима электрокардиостимуляции

У пациентов с АВ-блокадой и нормальной функцией желудочков или у маленьких детей желудочковая частотно-адаптивная электрокардиостимуляция в режиме *demand* (V VIR) является адекватной для поддержания хорошей функции сердца у большинства пациентов. У маленьких детей наличие двух электродов в подключичной вене или верхней полой вене может стать причиной высокого риска развития тромбоза и венозной окклюзии. У подростков и детей система электрокардиостимуляции может быть перестроена на двухкамерную. Дисфункция желудочков или явная сердечная недостаточность, пейсмейкерный синдром и другие симптомы, обусловленные хронической асинхронией между предсердными и желудочковыми сокращениями, являются общепринятыми показаниями для перехода на двухэлектродную кардиостимулирующую систему [178–180, 204–208]. Одноэлектродная VDD-стимуляция возможна в подростковом возрасте у детей с АВ-блокадой третьей степени. Она обеспечивает предсердную синхронную эндокардиальную стимуляцию при отсутствии необходимости двухэлектродной системы и рекомендуется молодым пациентам со сниженным АВ-проведением как возможная альтернатива двухэлектродной кардиостимулирующей системе.

Новые данные показывают, что DDD- и VDD-режимы стимуляции могут иметь неблагоприятный эффект в отдаленном периоде в виде асинхронной электромеханической активации, индуцированной стимуляцией верхушки правого желудочка, результатом чего становится прогрессирующее ремоделирование левого желудочка. В этом случае должны рассматриваться альтернативные зоны электрокардиостимуляции [209].

Высокая частота сердечных сокращений у новорожденных и детей по сравнению со взрослыми ведет к повышению потребления электроэнергии, в особенности при наличии высоких порогов электрокардиостимуляции. У таких пациентов автоматическое установление порога стимуляции и последующая регуляция выхода мощности энергии повышает безопасность стимуляции, снижает потребление электроэнергии и увеличивает время работы батареи [210].

У детей и подростков замедление атриовентрикулярного и внутрисердечного проведения часто наблюдается после операций по поводу сложных врожденных пороков сердца; у некоторых из них имеется застойная сердечная недостаточность (ЗСН). В таких особых случаях, а также у больных с дилатационной кардиомиопатией при наличии выраженной диссинхронии ЛЖ подходящей и эффективной

представляется сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) [211–213]. На сегодняшний день клинический опыт с СРТ у детей и подростков остается недостаточным. Недавно А. Dubin и соавт. [212] представили обзор ретроспективного мультицентрового исследования с 52 пациентами из 13 институтов. Авторы показали, что СРТ приносит пользу у группы пациентов детского и подросткового возраста, а также у пациентов с врожденными пороками сердца.

1.6. Трансплантация сердца

Цель постоянной электрокардиостимуляции у пациентов с сердечным трансплантатом имеет три направления:

- хронотропная поддержка;
- координация камер сердца для улучшения механической работы;
- контроль за процессом отторжения трансплантата.

Брадиаритмии характерны для раннего посттрансплантационного периода и наблюдаются у 64% реципиентов [214–216]. Частота имплантации постоянных ЭКС, на основании используемых критериев, варьирует от 2,8 до 29% [215, 217]. Однако выяснилось, что хирургическая техника имеет большое значение в возникновении дисфункции синусного узла [218, 219]. Например, наложение бикавального анастомоза вместо стандартного предсердного анастомоза значительно снизило необходимость в имплантации ЭКС [218, 219].

Дисфункция синусного узла — наиболее частое показание для постоянной электрокардиостимуляции у пациентов с трансплантацией сердца [216, 219]. Возможные причины дисфункции синусного узла включают хирургическую травму, повреждение артерии, питающей синусный узел, или ишемию и длительный период ишемии сердца [215, 219]. АВ-блокада менее характерна и, возможно, связана с неправильным хранением донорского сердца [216, 219].

После стандартной ортотопической трансплантации сердца хронотропная некомпетентность неизбежна из-за потери контроля вегетативной нервной системы. Ответ сердечного ритма на физическую нагрузку характеризуется задержкой нарастания частоты сердечных сокращений, сниженным темпом нарастания частоты сердечных сокращений и очень низкой максимальной частотой сердечных сокращений на пике нагрузки. После физической нагрузки частота сердечных сокращений продолжает увеличиваться и затем постепенно снижается в течение длительного времени. Хронотропный ответ улучшается после третьей недели и остается неизменным после 6 месяцев, возможно, это результат неадекватной иннервации донорского синусного узла [220].

Функция синусного и атриовентрикулярного узлов, тем не менее, улучшается в течение первых нескольких недель после трансплантации [217]. Поэтому отсроченная имплантация ЭКС будет способствовать спонтанному восстановлению синусного узла и выбору наиболее подходящего пациента.

Так как нет четко установленных критериев для определения пациентов, которым необходима имплантация постоянного ЭКС, оптимальное время для имплантации ЭКС после трансплантации не выяснено. Есть экспертное соглашение, согласно которому пациентам, у которых брадикардия персистирует в течение трех недель после операции, несмотря на лечение теofilлином, необходима имплантация постоянного ЭКС. Электрокардиостимуляция восстанавливает хронотропную компетентность и улучшает толерантность к физическим нагрузкам. Так как сохранность АВ-синхронизма приводит к увеличению сердечного выброса, то рекомендуется DDDR-режим стимуляции с минимальной желудочковой стимуляцией, или AAIR-режим в случае интактного АВ-проведения [219]. Рекомендации по электрокардиостимуляции после трансплантации сердца суммированы в таблице 1.6.1.

Таблица 1.6.1

Рекомендации по электрокардиостимуляции после трансплантации сердца

Клиническое показание	Класс	Уровень доказательности
Симптоматические брадиаритмии, обусловленные дисфункцией синусного узла или атриовентрикулярной блокадой в течение трех недель после трансплантации сердца	Класс I	C
Хронотропная некомпетентность, ухудшающая качество жизни в поздний посттрансплантационный период	Класс IIa	C
Симптоматические брадиаритмии в период между первой и третьей неделями после трансплантации	Класс IIb	C
1. Бессимптомные брадиаритмии и допустимая хронотропная некомпетентность	Класс III	C
2. Контроль только за отторжением трансплантата		
3. Брадиаритмии в течение первой недели после трансплантации		

2. ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

2. 1. Гипертрофическая кардиомиопатия

Гипертрофическая кардиомиопатия — это генетически обусловленное заболевание сердца, характеризующееся гипертрофией желудочков и разнонаправленностью миофибрилл. Примерно у 25% пациентов с наследственной гипертрофической кардиомиопатией асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки ведет к динамично изменяющемуся градиенту давления между верхушкой ЛЖ и выводным трактом ЛЖ (ВТЛЖ) [221]. Сужение выводного тракта вызвано как выпячиванием гипертрофированной перегородки, так и систолическим движением передней створки митрального клапана в сторону асимметрично гипертрофированной межжелудочковой перегородки. При этом часто встречается регургитация на митральном клапане. Ранние исследования по электрокардиостимуляции показывают, что правожелудочковая стимуляция может снизить градиент ВТЛЖ на 30% [222–224].

2.1.1. Обоснование для короткой атриовентрикулярной задержки DDD-режима стимуляции при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии

Преждевременное возбуждение верхушки правого желудочка изменяет характер сокращения желудочков, создавая региональную диссинхронию (десинхронизацию). Измененный характер активации ЛЖ с поздней активацией базальной части перегородки и сниженная сократительная способность ЛЖ [225–227] увеличивают систолический диаметр левого желудочка и уменьшают систолическое движение передней створки митрального клапана, результирующим эффектом чего является снижение градиента ВТЛЖ. Подобные эффекты также наблюдались у пациентов с симметричной гипертрофией миокарда ЛЖ гипертонического генеза и дистальной облитерацией полости [227]. Преждевременное возбуждение верхушки правого желудочка достигается короткой АВ-задержкой DDD-режима стимуляции. Предсердия воспринимают и запускают правожелудочковую стимуляцию раньше спонтанного АВ-проведения. В дополнение к измененному характеру сократимости желудочков, результатом такой стимуляции становится перераспределение нагрузки на стенки сердца, что, возможно, приводит к модификации коронарного кровотока [228–230]. При отсутствии органического поражения митрального клапана стимуляция в режиме DDD уменьшает митральную недостаточность [231], что, в свою очередь, способствует сохранению вклада предсердий

в наполнение желудочков. Этим благоприятным эффектам стимуляции могут противодействовать потенциально отрицательные эффекты короткой АВ-задержки режима DDD, так как подобная стимуляция может повышать давление в левом предсердии [232, 233] и при этом одновременно снижать давление наполнения ЛЖ и соответствующие ему параметры [227]. Таким образом, в результате такого режима стимуляции положительным эффектам снижения градиента ВТЛЖ и увеличения конечного систолического объема на 45% может противодействовать снижение расслабления ЛЖ [234, 235]. В одном исследовании было выдвинуто предположение, что отрицательный эффект на диастолическую функцию возникает в основном у пациентов без предшествующей диастолической дисфункции [236]. И напротив, у пациентов с наиболее выраженной диастолической дисфункцией DDD-режим стимуляции не вызывает ее дальнейшего ухудшения.

По прошествии одного года электрокардиостимулирующей терапии, после ее прекращения, снижение градиента ВТЛЖ сохраняется, что предполагает так называемую перестройку желудочков в результате электрокардиостимуляции [237, 238]. Однако нет доказательств того, что электрокардиостимуляция уменьшает толщину перегородки.

2.1.1.1. Клинические эффекты короткой атриовентрикулярной задержки DDD-режима стимуляции при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии

Неконтролируемые исследования показали, что короткая АВ-задержка DDD-режима снижает градиент ВТЛЖ и облегчает тяжелые симптомы у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМ) [239–241]. Одно рандомизированное перекрестное исследование, включавшее 83 пациента с градиентом ВТЛЖ около 30 мм рт. ст. в покое, показало, что короткая АВ-задержка DDD-режима снизила градиент ВТЛЖ, улучшила функциональный класс по классификации NYHA (New York Heart Association) и облегчила симптомы с сохранением этих эффектов в течение более трех лет [242, 243]. У пациентов с исходно сниженной толерантностью к физическим нагрузкам она улучшилась на 21% в период электрокардиостимуляции в режиме DDD.

Эти результаты не были подтверждены двумя менее крупными рандомизированными перекрестными исследованиями [244, 245]. В одном исследовании, включавшем 54 пациента с градиентом ВТЛЖ около 50 мм рт. ст., после 3 месяцев стимуляции ее положительные эффекты могли быть отмечены только у пациентов старше 65 лет по сравнению с контрольной группой [244]. В этом

исследовании градиент ВТЛЖ был значительно снижен уже в течение 3 месяцев, с сохранением этого эффекта на протяжении более 12 месяцев. Улучшение симптоматики по таким параметрам, как качество жизни и функциональный класс, отмечалось только после 12 месяцев использования DDD-режима стимуляции. Эти результаты иллюстрируют отсутствие прямой корреляции между уменьшением градиента ВТЛЖ и облегчением симптоматики. К тому же имплантация ЭКС вызвала эффект плацебо, который стал очевидным после 3 месяцев стимуляции [246]. Однако отдаленные результаты того же самого исследования показали, что эффект от лечения сохраняется по прошествии года лечения, когда эффект плацебо уже должен уменьшиться [243, 247]. В другом исследовании предполагаются аналогичные благоприятные эффекты от DDD-режима стимуляции у пациентов без исходно значительного градиента ВТЛЖ в покое [248].

Хотя есть точное доказательство того, что некоторые пациенты получают пользу от электрокардиостимуляции, на сегодняшний день нет точного способа прогнозировать ответную реакцию на подобное лечение. Снижение градиента ВТЛЖ не коррелирует с улучшением симптоматики [242–244]. В одном ретроспективном исследовании с периодом наблюдения 12 месяцев пациенты с нарушенной диастолической функцией были в основном пожилыми, и они с большей вероятностью получали пользу от электрокардиостимуляции в отношении улучшения функционального класса по NYHA, чем те, у которых диастолическая функция была нормальной [236]. Хотя это наблюдение было получено всего в одном исследовании, оно было подтверждено анализом подгруппы другого исследования [244], который также показал, что пожилые пациенты могут получить пользу от электрокардиостимуляции.

2.1.2. Осуществление терапии и программирование

Ключевые факторы, влияющие на результаты терапии, — это локализация правожелудочкового электрода в верхушке правого желудочка [249], полное апикальное преждевременное возбуждение правого желудочка и оптимальное диастолическое наполнение ЛЖ. Так как у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией нарушена диастолическая функция, АВ-задержка является решающей в обеспечении полного вклада предсердий в наполнение желудочков. Оптимальная АВ-задержка определяется как наиболее длинная АВ-задержка, которая приводит к индуцированному стимуляцией полному преждевременному возбуждению желудочков (широкие

комплексы *QRS*), без нарушения наполнения ЛЖ. Для достижения желудочковой стимуляции воспринимаемая АВ-задержка должна быть короче, чем интервал *P–R*. У некоторых пациентов с ГОКМ с очень коротким собственным интервалом *P–R* абляция АВ-узла как дополнительный метод лечения может дать возможность программировать оптимальную АВ-задержку, поддерживая диастолическую функцию и улучшая терапевтический эффект стимуляции [250, 251]. Верхний предел частоты сердечных сокращений должен быть запрограммирован выше максимальной частоты сердечных сокращений при синусовом ритме, достигаемой во время физической нагрузки, чтобы достичь постоянной стимуляции желудочков даже во время интенсивной физической нагрузки.

2.1.3. Показания к электрокардиостимуляции при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии

Стимуляция в режиме DDD отчасти снижает градиент ВТЛЖ и улучшает функциональный класс по NYHA и качество жизни у пациентов с ГОКМ, как было доказано в одном рандомизированном исследовании с трехлетним периодом наблюдения [242, 243]. Однако по сравнению с абляцией перегородки и миоэктомией, улучшение показателей градиента ВТЛЖ и симптомов является менее значительным [252]. Преимущества электрокардиостимуляции — это относительная простота выполнения процедуры по сравнению с абляцией перегородки и миоэктомией. Отсутствие крупных рандомизированных исследований делает показания для электрокардиостимуляции противоречивыми. В настоящее время нет доказательств, которые бы свидетельствовали о том, что электрокардиостимуляция изменяет течение заболевания или уменьшает смертность. Поэтому стимуляция в режиме DDD может рассматриваться только для пациентов с противопоказаниями к абляции перегородки или миоэктомии, или для тех, кому требуется стимуляция по поводу брадикардии или имеются показания для имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Поэтому электрокардиостимуляция может быть возможным вариантом лечения преимущественно у пожилых пациентов с рефрактерной к медикаментозной терапии ГОКМ [242, 243]. Рекомендации по электрокардиостимуляции при ГОКМ суммированы в таблице 2.1.1.

2.2. Апноэ во сне

Апноэ во сне/синдром гипопноэ — это часто встречающееся респираторное нарушение, поражающее 4% мужчин среднего возраста и 2% женщин [253]. Оно определяется как полное или час-

Таблица 2.1.1

Рекомендации по электрокардиостимуляции при гипертрофической кардиомиопатии

Клиническое показание	Класс	Уровень доказательности
Нет	Класс I	
Симптоматическая брадикардия, обусловленная бета-блокаторами, когда альтернативные методы лечения неприемлемы	Класс IIa	C
Пациенты с рефрактерной к медикаментозной терапии гипертрофической кардиомиопатией со значительным градиентом ВТЛЖ в покое или индуцированным нагрузкой [240–242] и противопоказаниями к абляции перегородки или миоэктомии	Класс IIb	A
1. Бессимптомные пациенты	Класс III	C
2. Симптоматические пациенты без обструкции ВТЛЖ		

ВТЛЖ — выводной тракт левого желудочка.

тичное прерывание поступления потока воздуха на уровне верхних дыхательных путей во время сна, сопровождающееся снижением насыщения крови кислородом и фрагментацией сна. Этот синдром классифицируется как центральный или обструктивный. В первом случае нарушение дыхания обусловлено прерыванием активности диафрагмы из-за дисфункции центральных механизмов регуляции дыхания и наиболее характерно для пациентов с ХСН. Во втором случае — мышечный тонус верхних дыхательных путей недостаточен для поддержания их в раскрытом состоянии. Оба типа апноэ ассоциируются с увеличенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [254, 255]. Диагноз синдрома апноэ во сне ставится на основании ночной полисомнографии, а методом выбора лечения является применение постоянного положительного давления в дыхательных путях [256].

В недавно опубликованном исследовании [257] было обнаружено, что предсердная *overdrive*-стимуляция с частотой, превышающей среднюю частоту сердечных сокращений ночью на 15 уд/мин, оказывает положительный эффект на апноэ во сне, уменьшая как обструктивные, так и центральные эпизоды апноэ у пациентов с имплантированными по традиционным показаниям ЭКС. У большинства пациентов наблюдалось преимущественно центральное апноэ во сне, однако у пациентов с преимущественно обструктивным апноэ процент апноэ центрального типа был высоким. Положительные результаты тем не менее не были подтверждены другими исследованиями, которые включали пациентов только с чистой формой синдрома обструктивного апноэ во сне [258–262]. Таким образом, необходимо провести большее количество исследований, для того чтобы выяснить возможный эффект предсердной стимуляции на апноэ во сне и определить, в каких подгруппах пациентов этот подход лечения может быть благоприятным. И наконец, было обнаружено, что сердечная ресинхронизация с атриовентрикулярной

стимуляцией улучшает течение при центральном апноэ во сне, качество сна и симптоматическую депрессию у пациентов с ХСН и внутрижелудочковой асинхронией, в основном за счет улучшения насосной функции сердца [263, 264].

3. СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

3.1. Введение

Первые описания кратковременных гемодинамических эффектов левожелудочковой или одновременной право- и левожелудочковой стимуляции были опубликованы более 35 лет назад [265–268]. Однако клиническое применение техники электрокардиостимуляции, известной как сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), началось в 1994 г., когда S. Cazeau и соавт. во Франции [269] и P. Bakker и соавт. в Нидерландах [270] описали первые случаи имплантации атриовентрикулярных ЭКС пациентам с тяжелой застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) и без общепринятых показаний к электрокардиостимуляции. Эта идея в основном базировалась на частых наблюдениях задержки внутрижелудочкового проведения у пациентов с хронической ЗСН, обусловленной систолической дисфункцией желудочков. У таких пациентов длительность комплекса *QRS* более или равная 120 мс встречалась в 25–50% случаев и блокада левой ножки пучка Гиса обнаружилась в 15–27% случаев [271]. К тому же АВ-диссинхрония, отмеченная удлиненным интервалом *P–R* на стандартной ЭКГ, наблюдается у 35% пациентов с тяжелой формой застойной сердечной недостаточности.

3.1.1. Обоснование сердечной ресинхронизации

Атриовентрикулярная и внутрижелудочковая задержки проведения в дальнейшем усугубляют дисфункцию ЛЖ у пациентов с кардиомиопатией.

В особенности, блокада левой ножки пучка Гиса нарушает последовательность сокращения ЛЖ, что приводит к раннему или позднему сокращению сегментов стенок миокарда с перераспределением миокардиального кровотока, неравномерному региональному метаболизму миокарда и изменениям региональных процессов на молекулярном уровне, таким как регуляция кальция и протеинов стресс-киназы [272–276]. Внутрижелудочковая диссинхрония частично способствует развитию митральной недостаточности и укорочению времени наполнения ЛЖ. В дополнение к нарушению внутрижелудочкового проведения, задержка АВ-проведения также влияет на механическую функцию всех четырех камер сердца, в которых оптимальное время предсердной систолы связано с увеличением сердечного выброса, длительностью диастолического наполнения и уменьшением пресистолической митральной регургитации. Таким образом, диссинхрония является патофизиологическим процессом, который напрямую подавляет функцию желудочков, что ведет к ремоделированию ЛЖ и развитию застойной сердечной недостаточности и впоследствии служит причиной высокого риска заболеваемости и смертности.

3.1.2. Клинические эффекты сердечной ресинхронизирующей терапии, основанные на доказательности

Современная тактика ведения ЗСН, кроме облегчения симптомов, профилактики заболеваемости и снижения смертности, все больше и больше стремится предотвратить прогрессирование заболевания, в особенности на стадии перехода бессимптомной дисфункции ЛЖ в явную ЗСН. Клинические эффекты длительной СРТ были впервые оценены в неконтролируемых исследованиях, в

которых устойчивый эффект от бивентрикулярной стимуляции был обоснован [270, 277–280]. Рандомизированные мультицентровые исследования с перекрестным или параллельным назначением лечения впоследствии были направлены на то, чтобы установить клиническую эффективность СРТ у пациентов с развившейся ЗСН и синусовым ритмом, с показаниями или без показаний к ИКД [281–289]. Также были опубликованы мета-анализы [290–292]. Общепринятыми критериями включения в исследование были: 1) III или IV функциональный класс ЗСН по NYHA, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ); 2) ФВ ЛЖ < 35%, конечный диастолический размер ЛЖ > 55 мм, длительность комплекса QRS ≥ 120 или 150 мс (таблица 3.1.1).

3.1.2.1. Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на симптомы и толерантность к физической нагрузке

Все рандомизированные исследования подтвердили значительное облегчение симптомов и увеличение толерантности к физической нагрузке у пациентов благодаря СРТ. Функциональный класс по NYHA в среднем снизился на 0,5–0,8 пункта, дистанция, преодолеваемая при тесте 6-минутной ходьбы, увеличилась в среднем на 20%, максимальное потребление кислорода во время симптом-лимитированной сердечно-легочной нагрузки увеличилось на 10–15%. Качество жизни, обычно оцениваемое по опроснику «Minnesota Living with Heart Failure», значительно улучшилось во всех исследованиях. Степень клинического улучшения была такой же или больше, чем таковая в исследованиях с использованием лекарственных препаратов. Более того, было отмечено кумулятивное улучшение при дополнении стандартной терапии

Таблица 3.1.1

Критерии включения в рандомизированные исследования по электрокардиостимуляции при сердечной недостаточности

Исследование	Пациенты (n)	Класс по NYHA	ФВ ЛЖ (%)	КДР ЛЖ (мм)	ССР/ФП	QRS (мс)	ИКД
MUSTIC-SR [281]	58	III	≤35	≥60	ССР	≥150	Нет
MIRACLE [282]	453	III, IV	≤35	≥55	ССР	≥130	Нет
MUSTIC AF [311]	43	III	≤35	≥60	ФП	≥200	Нет
PATH CHF [283]	41	III, IV	≤35	НП	ССР	≥120	Нет
MIRACLE ICD [286]	369	III, IV	≤35	≥55	ССР	≥130	Да
CONTAK CD [285]	227	II, IV	≤35	НП	ССР	≥120	Да
MIRACLE ICD II [287]	186	II	≤35	≥55	ССР	≥130	Да
COMPANION [288]	1520	III, IV	≤35	НП	ССР	≥120	Да/нет
CARE HF [289]	814	III, IV	≤35	≥30 (индексированный по высоте)	ССР	≥120	Нет

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ССР – стабильный синусовый ритм; ФП – фибрилляция предсердий; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; НП – не применялся.

ЗСН сердечной ресинхронизирующей терапией. Основным недостатком этих исследований был их короткий срок наблюдения (3–6 месяцев). Однако клинически благоприятные эффекты, наблюдаемые после 3 месяцев перекрестных этапов исследования MUSTIC, оставались стабильными в течение 1 года и 2 лет последующего наблюдения у выживших пациентов [293]. Эта длительная эффективность недавно была подтверждена в исследовании CARE-HF, в котором клинически благоприятный эффект СРТ оставался стойким в среднем в течение 29 месяцев последующего наблюдения [289].

3.1.2.2. Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на заболеваемость, связанную с сердечной недостаточностью

Первые рандомизированные исследования были спроектированы с такими первичными конечными точками, как симптоматика и функциональная активность. Хотя они и не были способны определить значительное влияние на заболеваемость и смертность, но они показали четкую тенденцию в сторону снижения частоты госпитализации для лечения пациентов с ЗСН, получавших активную терапию. В исследовании MUSTIC частота госпитализаций в месяц по поводу ЗСН у получавших СРТ пациентов была в семь раз ниже, чем у пациентов, которые не получали СРТ [293], тогда как в исследовании MIRACLE количество дней госпитализации у группы пациентов, получавших СРТ, было на 77% ниже [282]. В мета-анализе всех исследований, законченных в 2003 г., D. Bradley и соавт. [290] обнаружили уменьшение на 30% общего количества госпитализаций по поводу ЗСН благодаря СРТ. В исследовании COMPANION при сердечной ресинхронизирующей терапии с кардиовертером-дефибриллятором (или без него) комбинированный показатель общей смертности и повторных госпитализаций по поводу ЗСН снизился на 35–40% в основном за счет 76% снижения частоты повторных госпитализаций [288]. В исследовании CARE-HF СРТ снизила количественный показатель внеплановых госпитализаций по поводу усугубления ЗСН на 52% и количество внеплановых госпитализаций по поводу основных сердечно-сосудистых событий на 39% [289].

3.1.2.3. Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на смертность

Исследования CARE-HF и COMPANION были спроектированы для изучения влияния СРТ на комбинацию первичных конечных точек — заболеваемости и смертности [288, 289]. Исследование COMPANION включало 1520 пациентов, путем

рандомизации распределенных на три группы лечения в соотношении 1:2:2, которые получали: оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), ОМТ в сочетании с СРТ (СРТ-Р) и ОМТ в сочетании с СРТ-ИКД (СРТ-D) соответственно. В группах СРТ-Р и СРТ-D наблюдалось снижение комбинированного показателя первичной конечной точки — смертности от всех причин и госпитализации по всем причинам — на 20% ($p < 0,01$). При этом в группе СРТ-D наблюдалось значительное снижение общей смертности (относительный коэффициент риска — 36%; абсолютное снижение — 7%; $p = 0,003$), тогда как в группе СРТ-Р показатель относительного снижения смертности на 24% (абсолютный — 4%) был почти статистически значимым ($p = 0,059$). Однако в исследовании COMPANION было три важных методологических недостатка: 1) высокая частота перекрестных результатов; 2) преждевременное завершение исследования после медианы периода последующего наблюдения 14 месяцев, что преувеличило благоприятный эффект лечения и явилось причиной прекращения исследования (СРТ-D), но поставило в невыгодное положение другие методы лечения (СРТ-Р); 3) не было предварительного анализа сравнения СРТ-D и СРТ-Р, что препятствовало выявлению превосходства одной тактики СРТ над другой [288].

Исследование CARE-HF включало 813 пациентов. СРТ в сочетании со стандартным фармакологическим лечением сердечной недостаточности сравнивалось только с ОМТ. В конце среднего периода наблюдения (29 месяцев) наблюдалось относительное снижение риска комбинированной конечной точки — смертности и госпитализации по поводу основных сердечно-сосудистых событий на 37% ($p < 0,001$) и снижение риска смертности на 36% (абсолютного — на 10%, $p < 0,002$). Влияние на смертность было в основном обусловлено явным снижением смертности от ЗСН. Тем не менее заслуживает внимания тот факт, что расширенное исследование [294] показало отсроченное, но высокосignificantное — на 46% — снижение риска внезапной смерти благодаря СРТ.

Таким образом, одно крупное рандомизированное исследование [289] с периодом наблюдения более 2 лет указывает на то, что СРТ-Р значительно снижает общую смертность, тогда как два исследования показывают снижение заболеваемости.

3.1.2.4. Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на функцию и структуру сердца

Ремоделирование сердца сейчас рассматривается как важная мишень при лечении ЗСН. Положительная связь между обратным развитием ремо-

делирования ЛЖ и исходом заболевания была выявлена благодаря применению таких лекарственных препаратов, как ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и бета-адреноблокаторы, с одновременным улучшением геометрии ЛЖ и его функции и снижением заболеваемости и смертности. Результаты нескольких неконтролируемых исследований показали, что СРТ способствует обратному развитию ремоделирования ЛЖ, снижает конечный систолический и конечный диастолический объемы ЛЖ и увеличивает ФВ ЛЖ. Эти эффекты были достигнуты благодаря СРТ, так как прекращение электростимуляции приводило к ухудшению функции сердца. Данные рандомизированных исследований с периодом наблюдения до 6 месяцев свидетельствовали об абсолютном снижении конечного диастолического размера ЛЖ до 15% и увеличении ФВ ЛЖ до 6% благодаря СРТ [293–297]. Эти эффекты были выражены значительно сильнее у пациентов с неишемической, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца [295, 297].

И наконец, процесс обратного развития ремоделирования являлся стойким. В исследовании CARE-HF уменьшение среднего конечного систолического объема ЛЖ возросло от 18,2% после 3 месяцев и до 26% после 18 месяцев СРТ. Подобно этому, средняя ФВ ЛЖ увеличилась от 3,7% через 3 месяца до 6,9% через 18 месяцев [289]. Эти наблюдения свидетельствуют о масштабном, прогрессирующем и стойком обратном развитии ремоделирования ЛЖ, обусловленного СРТ.

3.1.3. Вопросы, касающиеся соотношения стоимости и эффективности

Подробный анализ по поводу соотношения стоимости и эффективности был сделан в исследованиях COMPANION [298] и CARE-HF [299]. Применение СРТ было связано с увеличением общих затрат по сравнению со стандартным медикаментозным лечением. В течение среднего периода наблюдения — 29,6 месяца в исследовании CARE-HF [299], средний переизбыток затрат на €4316 в основном был связан с использованием самого устройства и его установленной стоимостью в €5825. Средний показатель взвешенной стоимости—эффективности за год жизни составил €29400 [299] и \$28100 [299] для СРТ-Р и \$46700 для СРТ-ИКД [298]. При расширенной оценке перспективы жизни пациента оказалось, что средняя взвешенная стоимость затрат за качественно прожитый год жизни (QALY — quality-adjusted life year) составляла €19319 [299] и \$19600 [298] для СРТ-Р, тогда как для СРТ-ИКД она оказалась более чем в два раза выше (\$43000) [298].

Эти данные говорят о том, что клинически благоприятные эффекты СРТ экономически приемлемы и могут быть достигнуты путем разумных затрат в большинстве европейских стран. Так как соотношение стоимости—эффективности СРТ-ИКД по сравнению с таковым СРТ-Р зависит от возрастного показателя, ожидаемая продолжительность жизни может помочь определить, использовать ли СРТ-Р или СРТ-ИКД у данного пациента [300].

3.1.4. Нерешенные вопросы

3.1.4.1. Отбор пациентов: электрические или электромеханические критерии диссинхронии при отборе пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии?

Число пациентов, восприимчивых к СРТ, составляет 60–70%, поэтому есть необходимость оптимизировать осуществление индивидуальной терапии и развивать критерии отбора пациентов для СРТ [271]. Тем не менее доказательство клинического преимущества СРТ получено из рандомизированных исследований, которые использовали в качестве признака желудочковой диссинхронии длительность комплекса $QRS \geq 120$ мс. Следовательно, в настоящее время нет доказательств того, что СРТ показана пациентам с ЗСН с комплексом $QRS < 120$ мс. Электрическая диссинхрония не всегда сопровождается механической диссинхронией [271]. И наоборот, механическая диссинхрония не всегда связана с электрической диссинхронией. Например, признаки внутрижелудочковой диссинхронии были выявлены методами визуализации у подгрупп пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и $QRS < 120$ мс [301–304]. Средняя длительность комплекса QRS у пациентов с сердечной недостаточностью, включенных в эти исследования, варьировала от 110 до 120 мс. Несмотря на положительные результаты наблюдательных исследований по поводу пользы СРТ, использовавших в качестве критерия для отбора пациентов механическую диссинхронию [304, 305], реальная ценность данного критерия для отбора пациентов все еще должна быть определена в рандомизированных исследованиях, что в особенности является верным для пациентов с так называемым узким комплексом QRS (< 120 мс) [306–308].

3.1.4.2. Пациенты с фибрилляцией предсердий

Рандомизированные исследования по СРТ до настоящего времени проводились исключительно для пациентов с синусовым ритмом. Распространенность ФП у пациентов с умеренной и тяжелой

степенью ЗСН, тем не менее, варьирует от 25 до 50% [309]. Эта широкая распространенность контрастирует с низким числом (2%) пациентов с ФП, вошедших в рандомизированные исследования по СРТ. Поэтому у нас мало информации о клинической значимости СРТ у таких пациентов. Причины недостатка такого рода информации самые разные. Пациенты с ЗСН, ФП и желудочковой диссинхронией, как правило, пожилые, имеют множество сопутствующих заболеваний и худший прогноз, чем пациенты с синусовым ритмом [310]. С другой стороны, допущение постоянного и полного желудочкового захвата может быть неподходящим для пациента, так как это чаще всего требует предварительного создания полной поперечной блокады путем радиочастотной абляции АВ-соединения. Наконец, исходы заболевания труднее оценить, так как и контроль частоты сердечных сокращений, и СРТ могут способствовать наблюдаемым изменениям в клиническом статусе. До настоящего времени в единственном небольшом контролируемом исследовании (MUSTIC-AF) были показаны отрицательные результаты при проведении анализа от намерения к лечению, в то время как анализ по каждому протоколу показал минимально значимое функциональное улучшение, обусловленное СРТ [311]. Однако результаты недавнего крупного проспективного наблюдательного исследования [312] ясно показали, что на протяжении длительного периода наблюдения сочетание СРТ с аблацией АВ-соединения (таким образом получали 100% эффективную бивентрикулярную стимуляцию) вызывает явное улучшение функции ЛЖ и переносимости физической нагрузки (по сравнению с результатами, достигнутыми у пациентов с синусовым ритмом). Напротив, у пациентов с ФП, получавших СРТ без абляции АВ-соединения, у которых контроль частоты сердечных сокращений был достигнут применением препаратов, оказывающих отрицательное хронотропное действие, результаты были очень плохими. Два небольших исследования, OPSITE и RAVE, преимущественно фокусировались на пациентах с лекарственно-резистентной ФП с высокой частотой желудочковых сокращений [314, 315], леченных аблацией АВ-соединения в сочетании с различными режимами стимуляции. Только у одной подгруппы пациентов в обоих исследованиях была дисфункция ЛЖ, и они имели II–III функциональные классы СН по NYHA. Результаты обоих исследований относительно основных конечных точек (показателей функциональной способности и ФВ ЛЖ) остались неубедительными и не окончательными. В этом направлении необходимо провести более крупные и лучше спланированные исследования.

3.1.4.3. Пациенты с легкой степенью сердечной недостаточности или бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка (I–II функциональные классы по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца – NYHA)

Основными задачами лечения пациентов с I или II функциональным классом по NYHA являются: 1) предотвращение прогрессирования заболевания и развития ЗСН; 2) снижение сердечной смертности, в основном обусловленной ВСС. Оценка клинической значимости нового метода лечения у таких пациентов требует определения специфических конечных точек (таблица 3.1.2). Наиболее существенные из них, возможно, сочетание клинических симптомов, заболеваемости и смертности [316] и обратное развитие ремоделирования. Хотя с ремоделированием ЛЖ прогрессивно развивается более тяжелая ЗСН, замедление или обратное развитие ремоделирования только недавно было признано целью лечения [317]. Клиническое применение СРТ у пациентов со стабильным I или II функциональным классом по NYHA остается ограниченным. В исследовании CONTAK-CD значительное обратное развитие ремоделирования наблюдалось в небольшой подгруппе пациентов с I–II функциональными классами по NYHA после 6 месяцев СРТ, хотя эффект был менее выражен, чем в более обширных группах пациентов с III–IV функциональными классами [285]. Аналогичные наблюдения были сделаны в рандомизированном слепом исследовании MIRACLE ICD II [287]. В этом небольшом исследовании пациенты были рандомизированы на СРТ или лечение без СРТ. В конце 6-месячного периода наблюдения не было выявлено значительной разницы в максимальном потреблении кислорода – VO_2 (основной объект исследования), хотя в группе с СРТ наблюдалось значительное улучшение в клинических комбинированных конечных точках по сравнению с контрольной группой. Эти предварительные наблюдения указывают на то, что СРТ оказывает благотворное влияние на исход заболевания у пациентов с менее выраженной ХСН и менее выраженной систолической дисфункцией ЛЖ и желудочковой диссинхронией. Этот вопрос необходимо в дальнейшем изучить в крупных рандомизированных исследованиях. На данный момент не может быть дано никаких рекомендаций относительно этой специфической группы пациентов.

3.1.4.4. Электрокардиостимуляция при сердечной недостаточности у детей

Несколько исследований [318–320] были посвящены изучению возможности электрокардио-

Таблица 3.1.2

Конечные точки, дизайн исследования и основные данные рандомизированных исследований, оценивающих электрокардиостимуляцию у пациентов с сердечной недостаточностью

Исследование	Конечные точки	Дизайн исследования	Основные данные
MUSTIC-SR [281]	Тест с 6-минутной ходьбой, КЖ, макс. потребление кислорода, госпитализации	Одинарное слепое, контролируемое, перекрестное исследование, 6 месяцев	CPT-P улучшила: тест с 6-минутной ходьбой, КЖ, макс. потребление кислорода; уменьшила госпитализации
MIRACLE [282]	Класс по NYHA, КЖ, макс. потребление кислорода	Двойное слепое, контролируемое исследование, 6 месяцев	CPT-P улучшила: класс по NYHA, макс. потребление кислорода, тест с 6-минутной ходьбой
MUSTIC AF [311]	Тест с 6-минутной ходьбой, КЖ, макс. потребление кислорода, госпитализации	Одинарное слепое, контролируемое, перекрестное исследование, 6 месяцев	CPT-P (с высокой частотой выпадения ритма): улучшение всех показателей; уменьшение госпитализаций
PATH CHF [283]	Тест с 6-минутной ходьбой, макс. потребление кислорода	Одинарное слепое, контролируемое, перекрестное исследование, 12 месяцев	CPT-P улучшила: тест с 6-минутной ходьбой, макс. потребление кислорода
MIRACLE ICD [286]	Тест с 6-минутной ходьбой, КЖ, госпитализации	Двойное слепое исследование для определения преимуществ ИКД и CPT-D, 6 месяцев	CPT-D улучшила все показатели (не ИКД)
CONTAK CD [285]	Смертность+госпитализации по поводу СН+VA, макс. потребление кислорода, тест с 6-минутной ходьбой, класс по NYHA, КЖ, КДР ЛЖ + ФВ ЛЖ	Двойное слепое исследование для определения преимуществ ИКД и CPT-D, 6 месяцев	CPT-D улучшила: макс. потребление кислорода, тест с 6-минутной ходьбой; уменьшила КДР ЛЖ, увеличила ФВ ЛЖ
MIRACLE ICD II [287]	В/CO ₂ , пиковое потребление кислорода, класс по NYHA, КЖ, тест с 6-минутной ходьбой, объемы ЛЖ/ФВ	Двойное слепое исследование для определения преимуществ ИКД и CPT-D, 6 месяцев	CPT-D улучшила класс по NYHA, В/CO ₂ ; объемы, ФВ ЛЖ
COMPANION [288]	(1) Смерть и госпитализация по всем причинам (2) Смерть от всех причин	Двойное слепое, контролируемое исследование для определения преимуществ ОМТ, CPT-P, CPT-D, около 15 месяцев	CPT-P+CPT-D: снизили (1) Только CPT-D: снизила (2)
CARE-HF [289]	(1) Смерть от всех причин или госпитализация по поводу основных сердечно-сосудистых событий (2) Смерть от любых причин	Двойное слепое, контролируемое исследование для определения преимуществ ОМТ, CPT-P, 29 месяцев	CPT-P снизила (1) и (2)

КЖ — качество жизни; CPT-P — бивентрикулярный стимулятор; CPT-D — бивентрикулярный стимулятор с дефибриллятором; ЛЖ — левый желудочек; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; В/CO₂ — отношение вентиляции к углекислому газу; ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия.

стимуляции при сердечной недостаточности у детей. Большей частью данный метод лечения был принят для детей после хирургического лечения врожденных пороков сердца и вызвал значительное улучшение симптомов и систолической функции в краткосрочном периоде наблюдения. Необходимость электрокардиостимуляции по поводу

сердечной недостаточности у такой сложной и гетерогенной субпопуляции пациентов имеет недостаточно доказательств и требует дальнейшего изучения, для того чтобы определить, кому больше окажется полезным какой-то из режимов электрокардиостимуляции (уни- или бивентрикулярный) в отдаленном периоде наблюдения [321].

3.1.4.5. Выбор устройства: сердечная ресинхронизирующая терапия в сочетании с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором (СРТ-D) или только сердечная ресинхронизирующая терапия?

Типичный пациент, получающий СРТ, — это пациент из группы высокого риска, с повышенным риском внезапной смерти, который значительно снижается [322], но, возможно, оптимально не предотвращается благодаря только СРТ. Три рандомизированных проспективных контролируемых исследования показали эффективность ИКД в первичной профилактике ВСС у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и сниженной ФВ [323–325]. Два рандомизированных контролируемых, относящихся к данному вопросу исследования показали, что пациенты с сердечной недостаточностью с дисфункцией ЛЖ, которым имплантировали ИКД, имели пониженный риск смерти независимо от этиологии [288, 326]. Оба исследования включали пациентов с ишемической дилатационной кардиомиопатией (ИДКМ) и неишемической дилатационной кардиомиопатией (НИДКМ): 1) исследование COMPANION [288] показало, что по сравнению с изолированной ОМТ, СРТ-D значительно снижает общую смертность за медиану периода наблюдения 14 месяцев; 2) исследование SCD-HeFT [326] также показало, что ИКД, а не амиодарон, в сочетании с ОМТ уменьшает смертность у пациентов с легкой степенью сердечной недостаточности.

Положительная роль ИКД в первичной профилактике ВСС у пациентов с НИДКМ более противоречива [288, 326–329]. Наиболее ранние исследования включали небольшие группы пациентов и преждевременно были прекращены из-за низкой частоты развития событий (ВСС) в контрольной группе, тем самым показывая незначительную пользу ИКД в первичной профилактике ВСС у пациентов с НИДКМ. Более крупные рандомизированные исследования с более длительным сроком наблюдения показали пользу в отношении выживаемости у пациентов с ИКД, по сравнению с пациентами, получавшими ОМТ, и также показали, что положительный эффект не зависит от этиологии кардиомиопатии (является ли она ишемической или нет). Другое исследование [327] включало только пациентов с НИДКМ и с ФВ ЛЖ < 36%; эти пациенты рандомизированно получали либо ОМТ, либо ОМТ плюс ИКД. Хотя была тенденция к снижению общей смертности в группе с ИКД, статистическая значимость не была достигнута. С другой стороны, смертность от аритмий была значительно снижена благодаря ИКД.

Пока одно исследование поддерживало защитную роль СРТ-Р в профилактике ВСС [294], два метаанализа, суммировав данные выживаемости основных исследований по СРТ, сообщили, что СРТ-Р или не оказывает значительного эффекта на предотвращение ВСС [330], или даже вызывает умеренное увеличение частоты развития подобных событий (ВСС) [291]. Тем не менее недавний проспективно установленный реестр также показал значительный защитный эффект СРТ-D в предотвращении ВСС (реестр MILOS) [331].

Существует несколько перекрестов между показаниями к СРТ-Р и к СРТ-D: это делает трудной такую задачу клинициста, как выбор устройства. Последние рекомендации по ВСС [322] акцентировали внимание на важности определения «предполагаемой или ожидаемой выживаемости», для того чтобы рекомендовать использование ИКД для первичной профилактики ВСС. Концепция «ожидания выживаемости» включает основные состояния пациента, основанные на биологическом возрасте и наличии существенных сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на прогноз. Эти рекомендации конкретно утверждают (показание класса I), что использование ИКД для первичной профилактики показано пациентам с сердечной недостаточностью и тяжелой дисфункцией ЛЖ, независимо от этиологии, которые имеют обоснованную «ожидаемую выживаемость» (более 1 года) [322].

Поэтому строго рекомендуется, чтобы выбор наиболее подходящего устройства (СРТ-Р или СРТ-D) для пациента был тщательно оценен по следующим двум показателям: 1) ожидаемая выживаемость пациента должна превышать 1 год, если предполагается имплантация ИКД; 2) материально-технические ограничения и возможности здравоохранения и рассмотрение затрат (см. раздел 3.1.3).

3.1.4.6. Бивентрикулярная или только левожелудочковая стимуляция?

Электрокардиостимуляция при сердечной недостаточности может быть обеспечена двумя разными режимами: бивентрикулярной стимуляцией или левожелудочковой стимуляцией. Бивентрикулярная стимуляция является предпочтительным режимом, однако левожелудочковая стимуляция может быть приемлемой у определенной группы пациентов. Большинство исследований по СРТ использовали бивентрикулярную стимуляцию, и поэтому этот вид стимуляции в значительной степени изучался и наиболее широко применялся. Хотя показания для левожелудочковой стимуляции все еще должны быть четко определены, имеется все больше доказательств того, что примене-

ние левожелудочковой стимуляции сопоставимо с бивентрикулярной стимуляцией у определенной группы пациентов с сердечной недостаточностью, имеющих блокаду левой ножки пучка Гиса или эхокардиографическое доказательство значительной механической задержки на уровне латеральной стенки ЛЖ [284, 332–336]. Одно мультицентровое рандомизированное пилотное исследование (BELIEVE) подтвердило, что нет существенных отличий в ответе между этими двумя режимами электрокардиостимуляции [332]. Ранние опыты CRT, основанные на левожелудочковой стимуляции [336], характеризовались техническим недостатком отсутствия устройств с отдельными каналами. Риск смещения или дислокации ЛЖ-электрода без правожелудочковой поддержки ограничивал применение ЛЖ-стимуляции у пациентов, которые не были пейсмейкер-зависимыми или у которых были сопутствующие показания для имплантации ИКД. В настоящее время наличие устройств с отдельными каналами позволяет использовать ЛЖ-стимуляцию с обеспечением пейсмейкерной или ИКД-поддержки с правожелудочковым электродом, таким образом устраняя вышеуказанные проблемы безопасности. В особых случаях у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса, общепринятыми показаниями к CRT, в пожилом возрасте и/или с существенными сопутствующими заболеваниями, без обусловленных брадикардией показаний к электрокардиостимуляции, у которых необходимо добиться улучшения качества жизни, может быть обоснованное рассмотрение изолированной ЛЖ-электрокардиостимуляции.

3.1.4.7. Пациенты с показаниями для постоянной электрокардиостимуляции по поводу брадиаритмии, с симптомами сердечной недостаточности и значительно нарушенной функцией левого желудочка

Исследований, конкретно посвященных этому вопросу, очень мало. Важно различать, какая часть клинической картины может быть следствием брадиаритмии или же дисфункции ЛЖ. Как только подтвердилось выраженное снижение функциональной способности, так же как и дисфункция ЛЖ, то разумно рассмотреть бивентрикулярную стимуляцию для улучшения симптомов.

Наоборот, отрицательный эффект правожелудочковой стимуляции на симптомы и на функцию ЛЖ наблюдался у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического происхождения [337, 338]. Рекомендация бивентрикулярной стимуляции впоследствии должна исключать возможность

хронической правожелудочковой стимуляции у пациентов с сердечной недостаточностью и с уже имеющейся дисфункцией ЛЖ.

3.1.4.8. Пациенты с ранее имплантированным обычным электрокардиостимулирующим устройством и выраженной левожелудочковой недостаточностью

Хроническая правожелудочковая стимуляция вызывает диссинхронию ЛЖ и оказывает неблагоприятное влияние на функцию ЛЖ [337, 338]. Однако имеется несколько свидетельств, касающихся эффектов устройств, которые были усовершенствованы с только правожелудочковой на бивентрикулярную стимуляцию [313]. Поэтому консенсус таков, что пациентам с хронической правожелудочковой стимуляцией, у которых также имеются показания к CRT (стимуляция правого желудочка, III функциональный класс по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, при оптимизированной терапии сердечной недостаточности), показана бивентрикулярная стимуляция. Переход на этот режим стимуляции должен частично обратить симптомы сердечной недостаточности и улучшить функцию ЛЖ.

3.1.4.9. Пациенты с показаниями к бивентрикулярной стимуляции, которым предстоит хирургическое вмешательство на сердце

В такой ситуации хирургическое вмешательство может быть возможностью для интраоперационной установки эпикардимального ЛЖ-электрода на латеральную эпикардимальную поверхность ЛЖ. В результате этого можно избежать неудачных попыток, которые возможны при трансвенозном доступе. И важно установить степень «хирургической» проблемы, которая ответственна за дисфункцию ЛЖ.

3.1.5. Рекомендации по программированию

Программирование устройства должно стремиться обеспечить синхронизированную с предсердиями (у пациентов с синусовым ритмом) постоянную бивентрикулярную стимуляцию путем:

- оптимизации A–V-интервала (с помощью эхокардиографии [339] или используя инвазивные гемодинамические показатели [283]);
- оптимизации желудочково-желудочкового интервала (V–V) [340–341];
- установления верхнего предела (должен быть чаще самого быстрого, или максимального, синусового ритма у данного пациента);
- установления автоматического режима переключения (mode switch);

- установления защиты от бесчисленного цикла тахикардий;
- установления частотной адаптивности в случае развития хронотропной недостаточности;
- установления диагностических функций, направленных на детекцию желудочковых и предсердных аритмий.

Пациентам с постоянной ФП и с до сих пор имеющимся собственным АВ-проведением и собственным ритмом, который смешивается с бивентрикулярной стимуляцией, необходима абляция АВ-соединения [312]. Должен быть выбран VVIR-режим и диагностические функции, направленные на детекцию желудочковых аритмий.

3.2. Рекомендации

Нижеследующие рекомендации по электрокардиостимуляции у пациентов с сердечной недостаточностью были подразделены в соответствии с различными клиническими и техническими характеристиками отдельно для каждого пациента. Они были четко сформулированы на основании доказательств, полученных из крупных рандомизированных исследований; однако была сделана попытка разобраться в не совсем ясных ситуациях (таких, как у пациентов с сердечной недостаточностью и постоянной ФП или с ранее имплантированным устройством) для того, чтобы обеспечить практическую основу для рекомендации электрокардиостимуляции при сердечной недостаточности. В этом случае нижеследующие рекомендации также рассматривают возможные дополнительные риски, которым могут подвергнуться пациенты во время обновления электрокардиостимулирующего устройства.

Электрокардиостимуляция при сердечной недостаточности может осуществляться либо в бивентрикулярном режиме, либо, в отдельных случаях, только изолированной стимуляцией ЛЖ [332–334]. Следующие рекомендации рассматривают кардиостимуляцию при сердечной недостаточности, осуществляемую с помощью бивентрикулярной стимуляции, так как этот режим поддерживается доказательствами большинства исследований. Однако это не исключает возможность использования других видов режимов, таких как стимуляция ЛЖ, для коррекции желудочковой диссинхронии.

Задержка желудочкового проведения определяется по длительности QRS-комплекса ($QRS \geq 120$ мс). Считается признанным, что задержка желудочкового проведения может и не вызывать механическую диссинхронию. Диссинхрония определяется как некоординированный процесс регионального сокращения и расслабления. Хотя с теоретической точки зрения наиболее адекватно воздействовать

на механическую диссинхронию, чем на электрическую задержку проведения, ни одно крупное контролируемое исследование проспективно не оценило значения механической диссинхронии у пациентов с сердечной недостаточностью, подвергающихся электрокардиостимуляции по поводу сердечной недостаточности. Выбор устройства и программирование для электрокардиостимуляции при сердечной недостаточности рассматриваются для каждого специфического состояния отдельно. Рекомендации делятся на подразделы, благодаря которым врач может выбрать наиболее адекватное лечение, основываясь на специфических характеристиках пациентов.

3.2.1. Рекомендации по применению сердечной ресинхронизирующей терапии в виде бивентрикулярного ЭКС (CPT-P) или бивентрикулярного ЭКС в сочетании с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором (CPT-D) у пациентов с сердечной недостаточностью

Пациенты с сердечной недостаточностью, у которых остается симптоматика III–IV ФК по NYHA, несмотря на ОМТ, с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, дилатацией ЛЖ (дилатация ЛЖ – различные критерии использовались для определения дилатации ЛЖ в контролируемых исследованиях по СРТ: конечный диастолический размер ЛЖ > 55 мм; конечный диастолический размер ЛЖ > 30 мм/м², конечный диастолический размер ЛЖ > 30 мм/м (рост)), нормальным синусовым ритмом и широким QRS-комплексом (≥ 120 мс).

- Класс I: уровень доказательности A для CPT-P – снижает заболеваемость и смертность [288, 289, 292, 330].
- CPT-D – приемлемый вариант для пациентов, у которых ожидаемая выживаемость с хорошим функциональным статусом более 1 года; класс I: уровень доказательности B [288].

3.2.2. Рекомендации по применению бивентрикулярной стимуляции у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующими показаниями к постоянной электрокардиостимуляции

Пациенты с сердечной недостаточностью и симптомами III–IV ФК по NYHA, низкой ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$), дилатацией ЛЖ и сопутствующими показаниями для постоянной электрокардиостимуляции (первичная имплантация или усовершенствование или обновление обычного электрокардиостимулятора). Класс IIa: уровень доказательности C [289, 313].

3.2.3. Рекомендации по применению имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора в комбинации с бивентрикулярным ЭКС (CPT-D) у пациентов с сердечной недостаточностью и показаниями к имплантируемому кардиовертеру-дефибриллятору

Пациенты с сердечной недостаточностью с показанием класса I к ИКД (первичная имплантация или обновление с заменой устройства) и симптоматикой III–IV ФК по NYHA, несмотря на ОМТ, с низкой ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$), дилатацией ЛЖ, широким QRS-комплексом (≥ 120 мс). Класс I: уровень доказательности B [286].

3.2.4. Рекомендации по применению бивентрикулярной стимуляции у пациентов с сердечной недостаточностью и постоянной фибрилляцией предсердий

Пациенты с сердечной недостаточностью, у которых остается симптоматика III–IV ФК по NYHA, несмотря на ОМТ, с низкой ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$), дилатацией ЛЖ, постоянной ФП и показанием к абляции АВ-соединения. Класс IIa: уровень доказательности C [311, 312].

ПРИЛОЖЕНИЕ А: КОНТРОЛЬ РАБОТЫ ЭКС

Успешная электрокардиостимулирующая терапия предполагает соответствие целому ряду условий и требований. Они подробно перечислены в таблице А. 1.

Таблица А. 1

Основные составляющие успешной электрокардиостимулирующей терапии

1. Подходящий выбор кандидатов для электрокардиостимуляции, основанный на анамнезе заболевания, электрокардиографических данных и/или специфических электрофизиологических характеристиках
2. Подробное информирование пациента о кардиостимулирующей терапии
3. Высококачественное хирургическое расположение электрода (электродов) и стимулятора
4. Точное определение оптимальных функций чувствительности и подходящего порога (порогов) стимуляции
5. Тщательная оценка состояния пациента перед выпиской и адекватное программирование ЭКС
6. Систематическое длительное наблюдение за пациентом и правильная и своевременная диагностика неисправностей ЭКС
7. Незамедлительная диагностика осложнений, связанных с кардиостимулирующей терапией
8. Психологическая поддержка пациента, когда она необходима

Помимо успешной имплантации электрода (электродов) и стимулятора, сегодняшние продвинутые технологии электрокардиостимуляторов наряду с возросшими затратами на сложные устройства требуют систематического длительного наблюдения для того, чтобы пациент мог получать оптимальную пользу от электрокардиостимуляции и для того, чтобы лечение было настолько затрат-эффективным, насколько это возможно [342–343].

Длительный период контроля за ЭКС, диагностика его неисправностей и показания для его замены представляют обширную тему, которая не входит в рамки этих рекомендаций. Однако было признано целесообразным включить в эти рекомендации короткое информативное описание определенных вопросов первой важности, которые относятся к длительному периоду наблюдения пациентов с ЭКС.

Основные задачи, структура и функции клиники, устанавливающей ЭКС

Длительный период наблюдения за пациентами с ЭКС требует хорошо организованной клиники, структура, накопленный опыт и персонал которой позволяют обеспечить адекватную оценку состояния пациента в целом, и в частности функцию ЭКС. Цели такого рода клиник перечислены в таблице А.2.

Клиника должна стремиться поддерживать оптимальные функции электрокардиостимулятора, удовлетворяющие потребностям пациента, увеличить продолжительность работы устройства, идентифицировать какие-либо проблемы или осложнения, связанные со стимулирующей системой, и обеспечить своевременное выявление истощения батареи, позволяющее запланировать замену устройства. Нужно подчеркнуть, что наблюдение должно включать в себя качественную оценку результатов стимуляции. Симптомы или признаки, даже второстепенные, которые иногда ассоциируются с синдромом пейсмейкера или с неадекватным ответом пациента на стимуляцию, должны подвергнуться подробному анализу и решению.

Организация клиники требует подходящего помещения, соответствующей административной поддержки, средств для обычного и электронного архивирования данных пациентов и необходимого оборудования и оснащения (таблицы А.3. и А.4). Гармоничное функционирование клиники, особенно в наши дни, когда наблюдается стремительное развитие технологий устройств, зависит от опытного персонала, который всегда должен владеть новейшей информацией и повышать свои знания. Штат должен включать опытный медсестринский персонал, технического специалиста по кардиостимуляторам с полной или частичной

Таблица А.2

Цели клиники, устанавливающей ЭКС

1. Оценка общего клинического состояния пациента с кардиостимуляцией
2. Своевременная регистрация неисправностей или отклонений от нормы работы стимулятора, электродов и коррекция выявленных проблем
3. Регистрация проблем или осложнений, связанных с хирургической процедурой и зоной имплантации стимулятора и электродов
4. Должные тесты на чувствительность и подходящее оптимальное программирование
5. Пороговые тесты и программирование с целью регулирования стимуляции соответственно потребностям пациента и максимального увеличения продолжительности работы ЭКС
6. Неинвазивное программирование, использующее полный диапазон программных опций для того, чтобы оптимизировать функцию устройства индивидуально для каждого пациента
7. Корректная оценка окончания срока работы ЭКС во избежание ненужной преждевременной замены
8. Формирование базы данных, содержащей подробную информацию по кардиостимулирующей системе каждого пациента, для контроля эффективности и надежности стимулятора и электродов
9. Обеспечение пациентов с ЭКС образовательными программами и поддержкой — медицинской и психологической
10. Образование и тренинги для докторов, техников и медсестер по постоянной кардиостимуляции

Таблица А.3

Материально-технические нужды клиники, осуществляющей контроль электрокардиостимуляторов**Оборудование:**

1. Многоканальный электрокардиограф с возможностью регистрации ритма в режиме реального времени
2. Электронное устройство для измерения и оценки длительности импульсов и интервала между ними
3. Магнит
4. Программаторы, соответствующие устройствам, контролируемым центром. Диапазон должен быть как можно шире, если клиника проверяет приезжих пациентов (из других регионов или стран)
5. Широкое разнообразие ЭКС и программных руководств
6. Внешний дефибриллятор, чрескожная кардиостимулирующая система и реанимационная аппаратура
7. Хорошо сформированная база данных с номерами телефонов всех поставщиков ЭКС и техников

Условия:

1. Легкий доступ в рентгенолабораторию
2. Полный спектр неинвазивной сердечной диагностики
3. 24-часовые ответы операторов на телефонные звонки

Таблица А.4

Функциональные аспекты клиники

1. Постоянно и адекватно обновляющаяся личная папка пациента, содержащая следующие данные: демографические показатели, медицинскую историю болезни, электрокардиографические и электрофизиологические данные, рентгенологические особенности имплантации ЭКС и изменения в течение длительного периода времени в функциях программной чувствительности и кардиостимулирующих параметров
2. Архивация информации, касающейся стимуляторов, электродов и программаторов
3. Заполнение Европейской регистрационной карты кардиостимулятора для каждого пациента
4. Современные тренинги для всего персонала клиники
5. Периодический инструктаж и обучение пациентов
6. Адекватный инструктаж всеми лечащими врачами пациентов с ЭКС
7. Информирование официальных национальных организаций об имплантациях ЭКС, неудачах и отменах

занятостью и, конечно, специализированного кардиолога, знающего не только имплантацию устройства, но также его программирование и диагностику неполадок.

Оценка состояния пациента перед выпиской и методика длительного контроля

В основном пейсмейкер-независимые и не имеющие осложнений пациенты остаются в больнице в течение 24 часов после процедуры имплантации. В лучшем случае современные технологии допускают тактику ранней выписки, когда пациент после данной процедуры покидает больницу через несколько часов. Для обсуждения пользы и вопросов, касающихся такой тактики, понадобится более обширный документ, чем этот.

В течение 24 часов после имплантации и перед выпиской пациент должен пройти тщательное обследование:

- оценка раны и ложа стимулятора;
- 12-канальная ЭКГ;
- рентгенография грудной клетки в прямой, переднезадней и боковой проекциях;
- адекватное программирование параметров стимуляции и чувствительности;
- регулирование полного спектра доступных установок для обеспечения оптимального гемодинамического эффекта и положительного результата соотношения стоимости и пользы.

Расписание последующего врачебного наблюдения строго зависит от ряда параметров, таких как основное показание к стимуляции, общее клиническое состояние пациента, тип имплантируемого ЭКС, ассоциированные осложнения и постимплантационный курс. Основное правило — в случае имплантации простого однокамерного

ЭКС первый визит может быть назначен через 4–6 месяцев после операции, а второй через такой же интервал. После этого пациенты наблюдаются ежегодно, до появления первых признаков истощения батареи, после чего наблюдения могут участиться до 1 раза в 3 месяца, вплоть до замены устройства.

Для более сложных двухкамерных ЭКС после выписки предлагаемое расписание подобно первому; однако предпочтительно продолжать наблюдение каждые 6 месяцев, потому что есть вероятность того, что параметры сложного программирования потребуют регулировки для соответствия потребностям пациента.

Как дополнение к вышеперечисленному, может быть полезным транстелефонное мониторирование; несмотря на свою практичность, оно мало используется в Европе. Эта услуга дает возможность для более частой оценки работы стимулирующей системы и также позволяет получить и зарегистрировать сердечный ритм во время таких симптомов, как головокружение и сильное сердцебиение. Транстелефонное мониторирование особенно удобно для пациентов, которые живут далеко от центра, где осуществляется наблюдение, или для пациентов, подвижность которых ограничена. Можно ожидать, что такие быстро развивающиеся дистанционные, беспроводные и независимые от пациента системы мониторирования вскоре будут играть значительную роль в контроле за пациентами с ЭКС.

Беспроводные методы мониторирования ЭКС или еще более сложных «гибридных» систем управления сердечного ритма как услуги для улучшения качества лечения, повышения безопасности пациента, оптимизации распределения человеческих и финансовых ресурсов, будут рассматриваться как самостоятельный вопрос в отдельном документе.

Осложнения, неудачи и побочные эффекты электрокардиостимулирующей терапии

Имплантация ЭКС, являясь инвазивной процедурой, влечет за собой риск осложнений и неудач, не только в послеоперационном периоде, но также и в отдаленные сроки. Более того, электрокардиостимуляция как сложный метод лечения с механическими и электрическими аспектами, помогающий ослабленному сердцу, неизбежно подвержена всевозможным неудачам или побочным эффектам, которые описывались во всех имеющихся отношении к этому вопросу учебниках. На основании частоты их встречаемости и клинического значения для обсуждения в этом разделе были избраны следующие осложнения: интраоперационный пневмоторакс, гематомы, смещение электрода и функциональные проблемы, такие как синд-

ром пейсмейкера, пейсмейкерная тахикардия и феномен перекрестных помех.

Интраоперационные пневмоторакс и гемоторакс, которые не являются редкими, представляют собой довольно-таки грозные осложнения, случающиеся в основном во время пунктирования подключичной вены для последующего введения электродов через подключичные интродьюсеры. Осложнения требуют незамедлительной диагностики, для того чтобы были предприняты необходимые меры.

Гематома в области ложа стимулятора в основном образуется у пациентов, принимающих антиагрегантные или антикоагулянтные препараты. В таких случаях рекомендуется прервать прием этих препаратов за 3–8 дней до операции и заменить их гепарином. Если это неосуществимо и пациент продолжает прием антикоагулянтов, а имплантация необходима, то процедура должна проводиться опытным хирургом, который прицельно обратит внимание на гемостаз в области ложа стимулятора.

Смещение электрода, чаще всего предсердного, так как не используется методика активной фиксации, представляет собой наиболее характерное осложнение при данной терапии. Тщательная электрокардиографическая оценка результатов кардиостимуляции после проделанной процедуры в сочетании с переднезадней и латеральной рентгенографией грудной клетки в ежедневной практике помогают выявить это осложнение. Конечно, тесты на стабильность во время размещения электродов являются первой необходимостью для того, чтобы обеспечить надежность адекватной чувствительности и стимуляции ЭКС наравне со стабильностью результатов.

Особые вопросы, относящиеся к жизни пациентов с кардиостимуляцией

Жизнь пациента с электрокардиостимулирующей системой и функция ЭКС связаны между собой реципрокной взаимозависимостью, что обычно видно во время постимплантационного периода. Лечащим кардиологам, центру последующего наблюдения и основным лечащим врачам обычно задаются разумные вопросы со стороны пациентов, касающиеся образа жизни, который они могут вести после имплантации ЭКС, особенно в отношении занятий спортом, вождения автомобиля и возможного влияния различных электромагнитных источников на функцию ЭКС.

Последние достижения в технологии кардиостимулирующих устройств позволяют пациентам вести нормальный, активный образ жизни, который может включать даже спорт, если нет опасности повреждения или натяжения в области стимулятора. Вождение автомобиля также разрешается,

обычно уже через неделю после имплантации, если нет других факторов, делающих пациента непригодным для вождения в соответствии с местными правовыми нормами [344].

Электромагнитное воздействие от различных источников быстроразвивающейся сегодня технологической окружающей среды является потенциальной причиной нарушения работы ЭКС. Это означает, что лечащие врачи должны быть осведомлены об этой проблеме, для того чтобы свести к минимуму любые нежелательные воздействия. В то же время они должны сообщить своим пациентам о возможном риске электромагнитного влияния, чтобы избежать беспокойств с их стороны.

Источники электромагнитного излучения могут быть разделены на две категории: те, которые находятся в больнице и являются результатом диагностических и терапевтических процедур, и те, которые находятся за пределами больницы, такие как сотовые телефоны и оборудование электронного наблюдения [345–347].

Больничная среда, бесспорно, представляет наиболее серьезный риск электромагнитного влияния на ЭКС. Несмотря на наличие эффективного защитного покрытия кардиостимулирующего устройства, возникновение нарушений функции ЭКС характерно во время определенных процедур, таких как электрокоагуляция, литотрипсия, радиочастотная абляция и магнитно-резонансная томография (МРТ), поэтому перепрограммирование и специальный контроль могут быть необходимы в течение длительного периода наблюдения [348, 349].

Электрокоагуляция — это часто встречаемая техника, используемая во время хирургических процедур, на которую необходимо обратить внимание, так как она может явиться причиной некоторых реакций со стороны электрокардиостимуляции, включая перестройку программы, замедление работы и изменение режима вследствие помех. Она также может вызвать местное нагревание электрода, что может повредить миокард и привести к повышению порога чувствительности или стимуляции, или того и другого вместе [350, 351]. Поэтому у пациентов с кардиостимуляцией электрокоагуляцию надо проводить с большой осторожностью, ее использование и мощность должны быть как можно более минимальны, с применением в виде коротких импульсов и не очень близко к устройству. Предпочтительны биполярные электрокоагуляционные системы, так как они менее опасны. В случае пейсмекер-зависимого пациента должно рассматриваться предоперационное перепрограммирование устройства на асинхронный или триггерный режим. Во всех других случаях должен быть обеспечен асинхронный, ритмфиксированный режим через программатор

или магнит при наступлении замедления или ингибиции ЭКС.

Теми же соображениями нужно пользоваться применительно к радиочастотной абляции, так как почти все процедуры на сегодняшний день выполняются с использованием радиочастотного тока с частотой 400–500 кГц [352]. Перед радиочастотной абляцией имплантированный кардиостимулятор должен быть проверен и установки должны быть зарегистрированы. По завершении процедуры дальнейшая проверка устройства определит, необходимо ли перепрограммирование или нет.

Литотрипсия при лечении нефролитиаза или холелитиаза включает риск как от электромагнитного влияния, так и от механического повреждения генерируемой гидравлической ударной волной. Однако эта процедура считается относительно безопасной, если ЭКС синхронизирован с ЭКГ и двухкамерные устройства имеют защиту. Если пациент пейсмекер-зависимый и имеет двухкамерный кардиостимулятор, то устройство должно быть запрограммировано в режиме VVI, VOO или DOO, для того чтобы избежать желудочковой ингибиции [353].

МРТ в особенности опасна для пациентов с кардиостимуляцией, так как данная процедура включает в себя образование мощного магнитного поля, которое модулируется радиочастотным электрическим сигналом. Эта процедура противопоказана пациентам с кардиостимуляцией, но если она считается жизненно необходимой, то требуется тщательный контроль во время процедуры и проверка ЭКС после нее. Возможные отрицательные эффекты МРТ на ЭКС были продемонстрированы в ряде исследований на животных и включают в себя асинхронную стимуляцию и двойную ингибицию радиочастотным сигналом. Подобные проблемы были также описаны у людей, и было отмечено несколько смертельных случаев [354]. Если МРТ считается абсолютно необходимой и пациент не пейсмекер-зависимый, то он должен быть подробно проинформирован о возможных осложнениях и дать письменное согласие на исследование. В таких случаях пациент должен находиться на кардиомониторинге с того времени, как ЭКС перепрограммирован и до завершения процедуры. Даже эти меры предосторожности не могут исключить риск МРТ, так как есть возможность, хотя и очень маленькая, что магнитное поле может вызвать нагревание проводниковой спирали и кончика электрода, что явится причиной повреждения контакта электрода с миокардом.

Хотя электромагнитное влияние за пределами больницы представляет меньшую опасность для функции ЭКС, пациент все равно должен быть осведомлен о нем и стараться избегать мест с мощным

электромагнитным полем. Основные источники такого влияния, которые привлекают внимание, — это определенные устройства домашнего быта, такие как микроволновые печи, устройства электронного наблюдения и мобильные телефоны [345–347]. При нынешнем состоянии технологий было показано, что СВЧ-печи больше не являются значительным источником такого влияния. Устройства электронного контроля, которые используются в качестве мер охраны во многих библиотеках, магазинах, также могут влиять на функцию ЭКС. Однако возможность значительного отрицательного воздействия невелика, если пациент быстро проходит через любое электронное устройство. Поэтому пациенту нужно посоветовать как можно быстрее проходить через электронный контроль и избегать нахождения рядом с такими устройствами.

Сотовые телефоны также могут с определенной долей вероятности воздействовать на ЭКС, и эта вероятность увеличивается, если они находятся в непосредственной близости от устройства. Однако мала вероятность значительного клинического значения электромагнитного воздействия во время ежедневного использования сотовых телефонов, и самые нежелательные эффекты исключаются, если телефон находится на расстоянии более 15 см от ЭКС. Минимальное воздействие было замечено, когда пациент при разговоре по телефону использует ухо на противоположной от ЭКС стороне [347].

ПРИЛОЖЕНИЕ В: ТЕХНИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ И ТРЕБОВАНИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ УСТРОЙСТВ ДЛЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

В соответствии с международными рекомендациями, имплантация антибрадикардических или антитахикардических устройств включает пять этапов: 1) определение правильных показаний; 2) хирургический этап имплантации; 3) венозный доступ; 4) внутрисердечная манипуляция электродами и их размещение; 5) электрофизиологическая интерпретация во время имплантации [355, 356]. Имплантация устройства СРТ является более сложной процедурой, чем имплантация обычного ЭКС или ИКД. Таким образом, необходимы дополнительная лаборатория, хирург и техническая поддержка.

Требования к имплантации устройств СРТ ранее не были детально изложены в данных рекомендациях. Нижеследующий раздел кратко описывает практические и технические аспекты имплантации устройств СРТ и состоит из шести частей: 1) технические и человеческие ресурсы для

центра, который намеревается выполнять имплантацию устройств СРТ; 2) четкая схема до имплантации устройств СРТ; 3) требования для операционной; 4) требования к персоналу во время имплантации устройства СРТ; 5) компетентность хирургов для проведения имплантации устройства СРТ; 6) практические рекомендации по имплантации устройства для СРТ.

Технические требования и требования к персоналу центров, намеревающихся выполнять имплантацию устройств сердечной ресинхронизирующей терапии

Очевидно, что осуществление СРТ не простая задача. Поэтому должен быть достаточный опыт выполнения подобных процедур.

Эксперты считают, что центры, которые намереваются выполнять имплантацию ресинхронизирующих устройств и активно наблюдать пациентов с СРТ, должны соответствовать следующим условиям.

1. Должны быть два или более квалифицированных кардиолога для имплантации устройства и управления им. Хотя бы один из них должен быть компетентным в электрофизиологии и управлении ЭКС и кардиовертером-дефибриллятором.
2. Все врачи должны обладать знаниями и опытом гемодинамического мониторинга и осуществления сердечно-сосудистой поддержки, включая использование препаратов, оказывающих положительное инотропное действие, выполнение реанимационных мероприятий и поддержание жизнедеятельности организма.
3. Должны быть обученные медсестры и технический персонал: хотя бы один из этих профессиональных работников должен быть компетентным в управлении имплантируемыми устройствами.
4. Должны быть анализатор и программатор кардиостимулирующих систем имплантированных устройств: электронная папка индивидуально для каждого пациента приветствуется.
5. Настоятельно рекомендуется выполнение хотя бы 20 имплантаций устройств СРТ в год [383, 384].
6. Должна быть поликлиника или служба по наблюдению за пациентами с имплантированными устройствами СРТ; приветствуется консультативная деятельность с клиникой, специализированной по профилю сердечной недостаточности, или со специалистом по эхокардиографии.

7. В обязательном порядке необходимо продолжающееся медицинское обучение врачей, медсестер и технических специалистов.
8. Должны проводиться оценка качества жизни в течение года и в дальнейшем периоде наблюдения, должны учитываться неудачи имплантации устройства СРТ, смертность, обусловленная данной процедурой, и 30-дневная летальность.

Планирование пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию

Хотя показания к СРТ основываются на истории заболевания пациента, ФК по NYHA, сердечном ритме и развитии аритмий, должны также обязательно учитываться сопутствующие заболевания. В зависимости от наличия таких расстройств, как нарушения в свертывающей системе, почечная недостаточность, электролитный дисбаланс, должна быть проведена соответствующая предоперационная подготовка — коррекция вышеуказанных состояний.

ЭКГ-исследование обязательно перед имплантацией ресинхронизирующего устройства. Для выбора наиболее подходящего устройства должны оцениваться интервал $P-R$, длительность и морфология QRS -комплекса и основной ритм.

Эхокардиографическое исследование очень важно для точной оценки размеров желудочков, наличия митральной регургитации и величины ФВ ЛЖ. Предложено много эхокардиографических критериев для оценки меж- и внутрижелудочковой диссинхронии. В настоящее время не существует консенсуса по поводу того, какие эхокардиографические параметры могут наилучшим образом определить исходную диссинхронию и какой из них может прогнозировать ответ на СРТ. Большинство исследований по оценке меж- или внутрижелудочковой задержки не были рандомизированными и включали ограниченное число пациентов с коротким периодом наблюдения [357–369]. Перечень эхокардиографических параметров приведен в таблице В.1.

Тест сердечно-легочной нагрузки, пока еще широко не принятый, служит важным критерием для скрининга пациентов, подвергающихся имплантации СРТ-устройств. Тест трудоемкий, отнимающий много времени, дорогостоящий и требует знаний в области сердечно-легочной физиологии. Тем не менее это очень полезный объективный критерий для определения толерантности пациента к физическим нагрузкам [370]. Как альтернатива тесту сердечно-легочной нагрузки, для оценки физических возможностей пациента может быть полезным тест с 6-минутной ходьбой. Однако он может иметь недостаточную ценность у пожилых и физически ослабленных пациентов [371], но его

преимуществом является легкость выполнения даже в амбулаторных условиях.

Анкеты по оценке качества жизни полезны для количественного определения самочувствия пациентов. Однако их использование в качестве скрининга пациентов для СРТ ограничено [372].

Характеристика анатомии коронарного синуса

Точная оценка анатомии коронарных вен обязательна для пациентов перед имплантацией СРТ-устройства. Ангиограмма приточных к коронарному синусу вен может быть получена либо путем баллонно-окклюзионной ангиографии, или в поздней фазе стандартной коронарной ангиографии. Качество прямой ангиографии обычно выше, и она наиболее предпочтительна. Ангиография коронарного синуса и коронарных вен во время имплантации настоятельно рекомендуется. Для анатомической оценки сосудов могут использоваться также такие неинвазивные методы визуализации, как КТ-ангиография или МРТ.

Предпочтение при выборе места имплантации обычно отдается латеральной или заднелатеральной областям ЛЖ [373], соответствующим зонам В, D на предложенной схеме (рис. В.1). Наиболее важно даже размещение ЛЖ-электрода в базальном или срединном участке этих зон, избегая верхушечной зоны, которая находится очень близко к правожелудочковому электроду.

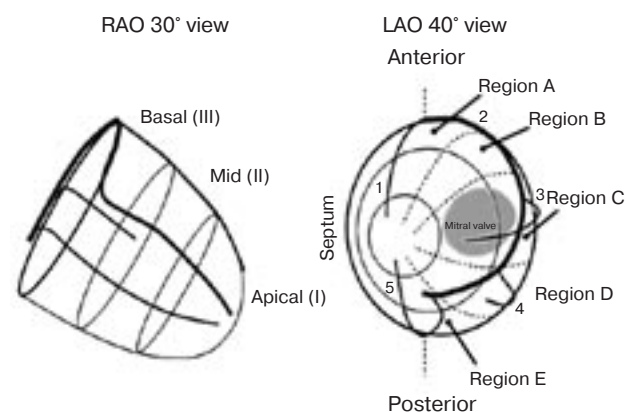


Рис. В.1. Слева показаны три сегмента левого желудочка (апикальный, срединный и базальный) в правой передней косой проекции 30°. Справа — левая передняя косая проекция 40° показывает возможные вены, впадающие в коронарный синус: 1 — передняя; 2 — переднелатеральная; 3 — латеральная; 4 — заднелатеральная; и 5 — задняя (средняя вена сердца). Анатомия коронарного синуса позволяет кончику электрода левого желудочка обычно располагаться в базальной/срединно-базальной латеральной (области C) или базальной/срединно-базальной заднелатеральной (области D) локализации, избегая апикальной области (слишком близкой к правожелудочковому электроду).

Эхокардиографические критерии, прогнозирующие ответ на сердечную ресинхронизирующую терапию

Таблица В.1

Автор	Пациенты	Критерий диссинхронии [метод]	Этиология	Период наблюдения, месяцы	Комментарии
<i>Межжелудочковая диссинхрония</i>					
F. Rouleau и соавт. [357]	35	(Q-Ao)-(Q-Pulm) и (Q-Mit)-(Q-Tri)→ IMD [стандартный импульсный доплер и тканевой доплер] Средняя IMD 77 ± 15 мс и 88 ± 26 для QRS > 150 мс	ИДКМ/НИДКМ	—	IMD коррелирует с широким QRS
<i>Внутрижелудочковая диссинхрония</i>					
M. Pitzalis и соавт. [358]	20	Задержка движения перегородки относительно задней стенки ЛЖ (M-режим ≥ 130 мс)	ИДКМ/НИДКМ	1	Индекс задержки движения перегородки относительно задней стенки ЛЖ ≥ 130 мс является предиктором $\downarrow$ индекса КСО ЛЖ ($\geq 15\%$) после СРТ
P. Sogaard и соавт. [359]	25	Замедленное продольное сокращение (% базального отдела ЛЖ) [тканевой доплер]	ИДКМ/НИДКМ	6–12	$\uparrow$ ФВ ЛЖ
O. Breithardt и соавт. [360]	34	Разница углов фазы движения перегородки и латеральной стенки ЛЖ для установления диссинхронии	ИДКМ/НИДКМ	1	Незамедлительная польза от СРТ у пациентов с выраженной диссинхронией
C. Yu и соавт. [361]	30	Индекс систолической диссинхронии (время до пика систолического сокращения 32,6 мс) [тканевой доплер]	ИДКМ/НИДКМ	3	После СРТ: $\downarrow$ КСО ЛЖ
O. Breithardt и соавт. [362]	18	Пиковая деформация перегородки – пиков. деформация боковой стенки до СРТ против пиковой деформации перегородки – пиковой деформации боковой стенки ЛЖ после СРТ	ИДКМ/НИДКМ	Сразу	СРТ возвращает в прежнее состояние деформацию миокарда
J. Вах и соавт. [363]	85	Диссинхрония ЛЖ (≥ 65 мс, задержка от перегородки до боковой стенки) [тканевой доплер скоростей]	ИДКМ/НИДКМ	6	После СРТ: $\downarrow$ функциональный класс по NYHA, $\uparrow$ КСО ЛЖ
M. Penicka и соавт. [364]	49	ЛЖ+ЛЖ – ПЖ асинхрония (суммарная асинхрония ≥ 102 мс) [тканевой доплер]	ИДКМ/НИДКМ	6	После СРТ: $\uparrow$ ФВ ЛЖ (25%), $\downarrow$ конечный систолический / диастолический объем
J. Górcsan и соавт. [365]	29	Время до пиковых скоростей движения противоположной стенки ЛЖ ≥ 65 мс [тканевой доплер синхронизированная]	ИДКМ/НИДКМ	5 $\pm$ 2	После СРТ: $\uparrow$ ФВ ЛЖ
C. Yu и соавт. [366]	54	Стандартное отклонение T _s времени до пика скорости движения миокарда: 31,4 мс [тканевой доплер]	ИДКМ/НИДКМ	5 $\pm$ 2	После СРТ: $\downarrow$ КСО ЛЖ

Автор	Пациенты	Критерий диссинхронии [метод]	Этиология	Период наблюдения, месяцы	Комментарии
R. Bordachar и соавт. [367]	41	Пик внутрижелудочковой задержки, начало внутрижелудочковой задержки [тканевой доплер]	ИДКМ/НИДКМ	3	После СРТ: ↓ объемы ЛЖ, ↑ ФВ ЛЖ
C. Yu и соавт. [368]	141	Снижение КСО ЛЖ на 10%, смертности и событий, связанных с сердечной недостаточностью	ИДКМ/НИДКМ	6	Снижение КСО ЛЖ на 10% является предиктором снижения отдаленной смертности и событий, связанных с сердечной недостаточностью
G. Marcus и соавт. [369]	79	Оценка задержки движения перегородки относительно задней стенки ЛЖ для прогнозирования ответа на СРТ	ИДКМ/НИДКМ	6	Задержка движения перегородки относительно задней стенки ЛЖ не является предиктором обратного ремоделирования или клинического улучшения

Q-Ao — от начала *QRS* до начала трансортального кровотока; Q-Pulm — от начала *QRS* до начала систолической волны трансгрудной волны кровотока; Q-Mit — от начала *QRS* до начала систолической волны трансмитрального кровотока; Q-Tri — от начала *QRS* до начала систолической волны трансгрудной волны кровотока; IMD — межжелудочковая электрохимическая задержка; ИДКМ — ишемическая дилатационная кардиомиопатия; НИДКМ — неишемическая дилатационная кардиомиопатия; КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Наилучшее ангиографическое изображение нужной вены-мишени может значительно варьировать у пациентов. Предлагается три разные проекции: правая передняя косая (RAO) 25°, левая передняя косая (LAO) 35° и переднезадняя проекция. Дополнительные изображения могут быть получены на основании морфологии вены-мишени и начала ее отхождения.

Требования к операционной

Подходящая операционная комната для имплантации ресинхронизирующего устройства должна иметь оборудование, перечисленное ниже.

1. Высококачественный фиксированный или подвижный флюороскопический аппарат, способный выполнять косые проекции (RAO 25°, LAO 35° и PA 0°) и предлагающий легкое управление изображениями, для того чтобы одновременно на отдельных мониторах или на одном мониторе визуализировать изображения как в режиме реального времени, так и изображения в памяти.
2. Полный мониторинг 12-канальной ЭКГ позволяет осуществлять непрерывный контроль сердечного ритма и частоты сердечных сокращений и дает предварительные показания для электрической ресинхронизации благодаря оценке длительности комплекса *QRS*, электрической оси и морфологии комплекса *QRS*. Более специфичны отведения AVL (обычно отрицательный с ЛЖ-стимуляцией), DII (обычно положительный в переднелатеральной области и отрицательный в заднелатеральной области ЛЖ) и V1 (обычно первый компонент положительный с ЛЖ-стимуляцией), которые показывают морфологию комплекса *QRS* в зависимости от места стимуляции ЛЖ.
3. Инвазивный и неинвазивный постоянный контроль АД. Оборудование для контроля за гемодинамикой инвазивным путем (за такими показателями, как dp/dt , пульсовое давление), хотя и не является необходимым, но полезно для оценки гемодинамического статуса перед СРТ или для оценки первых гемодинамических эффектов СРТ.
4. Непрерывный контроль сатурации O_2 (в процентах).
5. Продукция, представляемая различными производителями, во время выполнения процедуры предлагает выбор имплантационных систем (то есть типы устройств, проводниковые катетеры, стилеты, проводники), позволяющий осуществлять адекватный подбор СРТ в соответствии с индивидуальными клиническими характеристиками и индивидуальной анатомией коронарного синуса.

6. Знание анатомии коронарных вен пациента, полученное при предшествующих ангиографических исследованиях (коронарной ангиографии или венографии коронарного синуса) полезно при планировании процедуры имплантации СРТ-устройства. Это позволяет сделать адекватный предварительный выбор оборудования, необходимого для достижения вены-мишени.
7. Необходимо наличие наружного дефибриллятора с непрерывным мониторингом сердечного ритма и частоты.
8. Необходимо обеспечение анестезиологической поддержки в случае развития критических клинических состояний.
9. Должен быть обеспечен легкий и быстрый доступ в отделение интенсивной терапии.
10. Когда не удастся осуществить трансвенозный доступ в рентгенооперационной, желательно перевести пациента в кардиохирургический блок — операционную с необходимым оборудованием и возможностями для установления эпикардиальных электродов ЛЖ. Не обязательно, чтобы кардиохирургический блок — операционная находились в том же госпитале, но доступ в них должен быть легко осуществим.

Требования к персоналу для имплантации сердечного ресинхронизирующего устройства

При имплантации СРТ-устройства обычно требуется два хирурга, особенно во время извлечения/введения проводников, управления катетерами, проводниками и стилетами.

В идеале, требуется две медсестры. Одна медсестра контролирует общий статус пациента и выполняет все необходимые манипуляции, включая установку мочевого катетера и внутривенное введение лекарственных препаратов. Вторая медсестра ассистирует хирургу:

- 1) передает стерильный материал;
- 2) устанавливает ЭКГ-монитор с вышеописанными характеристиками;
- 3) обеспечивает и контролирует мониторинг гемодинамических параметров инвазивно или с помощью манжеты;
- 4) обеспечивает и контролирует мониторинг сатурации O_2 ;
- 5) обеспечивает мониторинг электрограмм дефибриллятора;
- 6) обеспечивает мониторинг эндокардиальных электрограмм.

Техническая радиологическая помощь строго рекомендуется и в некоторых странах является обязательной.

Постоянная анестезиологическая поддержка не обязательна, но быстрая анестезиологическая помощь должна быть доступна при развитии критических клинических ситуаций.

Клиническая компетенция для имплантации устройств сердечной ресинхронизирующей терапии

Минимальная должная подготовка

Умение манипулировать стилетами, проводниками и катетерами приходит с интегрированным опытом из разных отраслей инвазивной кардиологии, а именно хотя бы одного из трех нижеперечисленных направлений, где можно приобрести технический опыт для того, чтобы начать делать имплантации ресинхронизирующих устройств:

- 1) «чистый» электрофизиолог (в большей мере является специалистом по канюляции коронарного синуса) предварительно должен выполнить минимум 200 электрофизиологических исследований/аблаций (включая канюляцию коронарного синуса);
- 2) интервенционный кардиолог (в большей мере специалист по выполнению коронарной ангиографии, чрескожного коронарного вмешательства — ЧКВ) должен выполнить минимум 200 ангиографий/ЧКВ;
- 3) специалист по имплантации устройств (в большей мере специалист в манипуляциях с катетерами со стилетами) должен выполнить хотя бы 200 имплантаций ЭКС/ИКД (одно- или двухкамерных);

или сочетание разных процедур в общем количестве не менее 200.

Соответствующий профессиональный уровень хирурга для имплантации ресинхронизирующих устройств достигается не только совокупностью исходных знаний и опыта, но также должен включать следующее:

- 1) исчерпывающие знания анатомии коронарного синуса;
- 2) понимание принципов управления устройством для лечения ЗСН;
- 3) электрокардиографическая интерпретация ЛЖ- и бивентрикулярной кардиостимуляции;
- 4) способность интерпретировать рентгенограмму грудной клетки с имеющимся электродом коронарного синуса.

По данным многоцентровых исследований, частота успешных имплантаций ресинхронизирующих устройств составила примерно 87–96% [282, 288, 289]. Поэтому разумным считается выполнение 50 имплантаций ресинхронизирующих устройств для приобретения необходимых навыков, чтобы достичь высокой частоты успешности

имплантации подобных устройств (выше 90%). Для того чтобы начать имплантировать ресинхронизирующие устройства самостоятельно в качестве основного или ведущего хирурга, рекомендуется участвовать в 20 имплантациях ресинхронизирующих устройств (в это число также может входить обновление существующего ЭКС или ИКД).

Врачи, выполняющие рутинную имплантацию ЭКС и ИКД, должны отвечать следующим критериям:

- 1) наблюдать хотя бы 15 случаев под контролем опытного хирурга, занимающегося имплантацией ресинхронизирующих устройств;
- 2) выполнить хотя бы 20 имплантаций в своем собственном учреждении в присутствии опытного хирурга;
- 3) пройти утвержденный учебный курс по СРТ или стажировку в общепризнанном крупном учреждении.

Другие технические и познавательные аспекты для достижения клинической компетенции включают:

- 1) распознавание симптомов, которые предполагают осложнения, связанные с имплантированной системой, например: тампонада, потеря бивентрикулярного захвата, стимуляция диафрагмального нерва, инфицирование и т. д.;
- 2) понимание вышеперечисленных рекомендаций по показаниям для СРТ;
- 3) правильное определение противопоказаний к СРТ и понимание осложнений СРТ;
- 4) распознавание и правильное ведение постимплантационных осложнений, включая репозиционирование ЛЖ-электрода;
- 5) ведение послеоперационных осложнений, связанных с пролежнем имплантированного устройства или гематомой ложа.

Сохранение компетенции

Для продолжения и поддержания профессиональности качественного лечения необходимо выполнение минимального количества процедур. Хирург должен выполнять минимум 20 имплантаций ресинхронизирующих устройств в год для сохранения навыков, и рекомендуется брать ≥ 30 часов официального непрерывного обучения (уровень 1 категории) каждые 2 года, чтобы оставаться в курсе последней информации и новейших достижений в технологии в области имплантации ресинхронизирующих устройств.

Дополнительные практические рекомендации по имплантации ресинхронизирующего устройства

На начальном этапе приобретения профессиональных навыков процедура имплантации устрой-

ства может длиться чрезвычайно долго; чем дольше процедура, тем выше риск возникновения осложнений (общий статус пациента и объем внимания хирурга имеют тенденцию к ухудшению во время длительной процедуры). Процедура должна быть остановлена после 4 часов безуспешных попыток или после 60 минут рентгеновского излучения [289]. В таких случаях перед повторными попытками необходима тщательная переоценка ситуации.

Использование поэтапного подхода может быть полезным. Повторение процедуры после тщательного изучения коронарной ангиографии и новой переоценки предыдущей неуспешной процедуры, а также замена ассистента на более опытного хирурга может привести к более успешному результату.

Безопасность и эффективность эпикардальных электродов для бивентрикулярной стимуляции не изучалась в крупных рандомизированных исследованиях. Если трансвенозное расположение ЛЖ-электрода в коронарных венах не является успешным, может рассматриваться перевод пациента в квалифицированное хирургическое отделение для эпикардального позиционирования электрода, но обучающие рекомендации по этому поводу не входят в содержание этого документа. Извлечение электрода у пациентов с СРТ является важным вопросом и поэтому требует особого внимания. Однако это тоже не входит в рамки данных рекомендаций.

Наблюдение

Существует значительное число пациентов, у которых наблюдается минимальный эффект от СРТ или даже улучшений нет совсем и которые рассматриваются как неподходящие кандидаты на данную терапию [282, 283, 286, 288]. Для того чтобы максимально усилить эффект от СРТ, решающим моментом является правильное ведение пациента и контроль за работой имплантированного устройства.

СРТ отличается от классической электрокардиостимуляции следующим: 1) все пациенты с СРТ имеют прогрессирующую застойную сердечную недостаточность; 2) целью атриобивентрикулярной стимуляции является электромеханическая ресинхронизация, а не коррекция брадикардии (большинство пациентов не имеют традиционных показаний к электрокардиостимуляции); 3) устройства более сложные, с дополнительным электродом; и 4) значительное число пациентов имеют показания для ИКД.

Задачи наблюдения пациентов с имплантированными СРТ-устройствами включают в себя правильное лечение сердечной недостаточности и контроль работы устройства. Последнее же включает в себя стандартную техническую проверку (не специфическую) и специфическую проверку

устройств СРТ-Р или СРТ-D. Рекомендации и протоколы по контролю за антибрадикардическими ЭКС были освещены в других источниках [339, 374–377]. Специфический контроль за СРТ-устройством должен начаться вскоре после его имплантации и фокусироваться на идентификации и коррекции осложнений, связанных с процедурой, а также оптимальном программировании устройства, для того чтобы обеспечить осуществление адекватной бивентрикулярной терапии. Перед выпиской пациента необходима как клиническая оценка состояния, так и проверка программирования устройства СРТ, включая оценку оптимальных $A-V$ и $V-V$ интервалов. Пациенты должны проверяться через 1 месяц после выписки и затем через 3–6 месяцев.

Отдаленный период наблюдения

Длительное наблюдение за СРТ требует координированной работы между группой наблюдателей, контролирующей течение сердечной недостаточности, и группой наблюдателей, контролирующей работу СРТ-устройства. В особенности у пациентов с СРТ-D-терапией группа наблюдателей должна включать высококвалифицированного электрофизиолога. Учреждения, выполняющие имплантацию устройств СРТ и СРТ-D, должны иметь условия и оснащение для лечения стационарных и амбулаторных больных и для поддержки всех устройств СРТ и СРТ-D, используемых в данном учреждении. Условия дальнейшего наблюдения заранее обговариваются с пациентом, что чрезвычайно важно для оценки эффективности СРТ. Лечение сердечной недостаточности должно продолжаться и оптимизироваться. Клинический ответ на СРТ оценивается посредством истории болезни пациента и объективного обследования. Эхокардиографическое исследование и тест сердечно-легочной нагрузки дают информацию о влиянии СРТ на функцию сердца.

Типичный контроль за работой СРТ-устройства аналогичен контролю обычного электрокардиостимулятора с включением проверки некоторых дополнительных параметров — это проверка кардиостимулирующей системы, анализ телеметрических данных, оценка основного ритма, тесты на чувствительность, пороги стимуляции предсердия, левого желудочка/правого желудочка/обоих желудочков и правильное программирование для оптимизации функции устройства и его долговечности. Для СРТ-D-устройств контроль также включает

определение осуществляемой устройством (дефибрилятором) терапии.

Важными свойствами устройства для лечения сердечной недостаточности являются: осуществление 100% бивентрикулярной стимуляции, оценка функции трех независимых стимулирующих и чувствительных каналов, оптимальное программирование интервалов $A-V$ и $V-V$, управление предсердными аритмиями и мониторинг желудочковых аритмий. Некоторые свойства СРТ-устройств были разработаны для мониторинга вегетативной нервной системы [378, 379] и гемодинамического статуса [380] во времени. Такие параметры контроля могут оказаться полезными для оценки восприимчивости терапии или, наоборот, определить отсутствие ответа на СРТ-терапию раньше, чем разовьются симптомы.

Оптимизация $A-V$ и $V-V$ -интервалов под контролем ЭхоКГ рекомендована в основном пациентам с сомнительным ответом на терапию. Допплеровская оценка трансмитрального кровотока широко используется как метод так называемой настройки АВ-задержки [339, 381]. Оптимальной является такая АВ-задержка, которая регулирует адекватную последовательность сокращения между левым предсердием и левым желудочком для оптимизации наполнения ЛЖ без усечения предсердного вклада [339]. Неправильная установка АВ-задержки может стать причиной потери преждевременного возбуждения, субоптимального предсердного наполнения и усугубления митральной регургитации. Допплеровская оценка ударного объема ЛЖ с использованием метода временного интеграла скорости применяется как средство программирования оптимального $V-V$ -интервала. Хотя оптимизация $V-V$ -интервала ассоциировалась с увеличением ударного объема ЛЖ в начальной, непосредственно следующей после процедуры фазе лечения [340], отдаленные эффекты оптимизированного $V-V$ -интервала все еще предстоит оценить.

Приблизительно у одной трети пациентов может наблюдаться интермиттирующая или постоянная потеря СРТ во время отдаленного периода наблюдения [382]. Прекращение СРТ в большинстве случаев обусловлено возникновением предсердных тахикардий и является частой причиной госпитализаций из-за усугубления сердечной недостаточности у этих пациентов. Однако у большинства пациентов может быть достигнуто успешное восстановление СРТ.

СОКРАЩЕНИЯ

РАСШИФРОВКА НАЗВАНИЙ
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

AB	атриовентрикулярный (ая)	ASSENT-II	Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic trial
АД	артериальное давление	BELIEVE	The Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias multicentre prospective randomized pilot study
BCC	внезапная сердечная смерть	CARE-HF	The Cardiac Resynchronization-Heart Failure trial
B/CO ₂	отношение вентиляции к углекислому газу	COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure trial
ВТЛЖ	выводной тракт левого желудочка	CTOPP	Canadian Trial of Physiological Pacing
ГОКМ	гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия	DANPACE	Danish Multicenter Randomized Study on Atrial Inhibited versus Dual-Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome
ЗСН	застойная сердечная недостаточность	DAVID	Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator trial
ИКД	имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	GUSTO-I	Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries-I
ИДКМ	ишемическая дилатационная кардиомиопатия	GUSTO-III	Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries-III
КТ	компьютерная томография	ISSUE 2	International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2
КВВФСУ	корригированное время восстановления функции синусного узла	MILOS	Multicenter Longitudinal Observational Study
КДР ЛЖ	конечный диастолический размер левого желудочка	MIRACLE	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation trial
КСО ЛЖ	конечный систолический объем левого желудочка	MIRACLE ICD II	Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation trial
КЖ	качество жизни	MOST	Mode Selection Trial
ЛЖ	левый желудочек	MUSTIC	Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study
МРТ	магнитно-резонансная томография	OPSITE	Optimal Pacing SITE study
НИДКМ	неишемическая дилатационная кардиомиопатия	PASE	Pacemaker Selection in the Elderly trial
ОМТ	оптимальная медикаментозная терапия	PATH CHF	Pacing Therapies in Congestive Heart Failure study
ССР	стабильный синусовый ритм	PAVE	Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation
СРТ	сердечная ресинхронизирующая терапия	SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
СРТ-Р	бивентрикулярный кардиостимулятор	SYDIT	Syncope Diagnosis and Treatment study
СРТ-D	бивентрикулярный кардиостимулятор с ИКД	SYNPACE	Vasovagal Syncope and Pacing trial
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка	UKPACE	United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events trial
ФК	функциональный класс	VASIS	The Vasovagal Syncope International Study
ФП	фибриляция предсердий	VPS	North American Vasovagal Pacemaker Study
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство		
ЭКГ	электрокардиограмма		
ЭКС	электрокардиостимулятор		
ANTITACHY	антитахикардитические алгоритмы стимуляторов		
ESC	Европейское общество кардиологии		
NYHA	Нью-Йоркская ассоциация сердца		

Текст НМО (Непрерывного медицинского образования) «Рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии» аккредитован Европейским комитетом по аккредитации в кардиологии (ЕКАК) '4' часами внешних НМО зачетов. Каждый участник должен утверждать только те часы зачета, которые фактически были потрачены на образовательную программу. ЕКАК работает в соответствии со стандартами качества Европейского аккредитационного совета по непрерывному медицинскому образованию (ЕАСНМО), который является институтом Европейского Сообщества для специалистов по медицине (ЕСМС). В соответствии с рекомендациями ЕКАК/ЕАСНМО все авторы, участвовавшие в этой программе, предоставляют информацию о конфликтах интересов, которые могут стать причиной необъективных суждений при написании данных рекомендаций. В сферу обязанностей Организационного комитета входит предварительное обеспечение информацией о потенциальных конфликтах интересов касательно программы перед началом деятельности НМО.

Вопросы программы НМО по этой статье доступны по следующим ссылкам: *European Heart Journal* http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehj and *European Society of Cardiology* <http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>.

References

1. Kusumoto FM, Goldschlager N. Cardiac pacing. *N Engl J Med* 1996;334:89–97.
2. Jeffrey K, Parsonnet V. Cardiac pacing, 1960–1985: a quarter century of medical and industrial innovation. *Circulation* 1998;97:1978–1991.
3. Trohman RG, Kim MH, Pinski SL. Cardiac pacing: the state of the art. *Lancet* 2004;364:1701–1719.
4. Luderitz B. We have come a long way with device therapy: historical perspectives on antiarrhythmic electrotherapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13 (Suppl. 1):S2–8.
5. Elmqvist R, Senning A. Implantable pacemaker for the heart. In: Smyth CN, ed. *Medical Electronics . Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics*, Paris, 24–27 June 1959. London, UK: Iliffe & Sons; 1960. p253–254. (Abstract).
6. Ferrer I. *The Sick Sinus Syndrome*. Mt Kisco, NY: USA Futura Publishing Inc.; 1974.
7. Fairfax AJ, Lambert CD, Leatham A. Systemic embolism in chronic sinoatrial disorder. *New Engl J Med* 1976;295:1455–1458.
8. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Farre J, Climent V, Anderson RH, Ho SY. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation. *Heart* 2005; 91:189–194.
9. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L et al. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1991;68:1032–1036.
10. Abbott JA, Hirschfeld DS, Kunkel FW et al. Graded exercise testing in patients with sinus node dysfunction. *Am J Med* 1977;62:330–338.
11. Holden W, McAnulty JH, Rahimtoola SH. Characterization of heart rate response to exercise in the sick sinus syndrome. *Br Heart J* 1978;20:923–930.
12. Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM et al. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972;46:5–13.
13. Hartel G, Talvensaari T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. *Acta Med Scand* 1975;198:341–377.
14. Skagen K, Fischer Hansen J. The long term prognosis for patients with sinoatrial block treated with permanent pacemaker. *Acta Med Scand* 1976;199:13–15.
15. Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. *Am Heart J* 1982;103:338–342.
16. Albin G, Hayes DL, Holmes DR Jr. Sinus node dysfunction in pediatric and young adult patients: treatment by implantation of a permanent pacemaker in 39 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:667–672.
17. Shaw DB, Holman RR, Gowers JJ. Survival in sinoatrial disorder (sick sinus syndrome). *Br Med J* 1980;280: 139–141.
18. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J* 1981;2:455–459.
19. Lichstein E, Aithal H, Jonas S et al. Natural history of severe sinus bradycardia discovered by 24 hour Holter monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol* 1982;5:185–189.
20. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines, the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association, the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651–745.
21. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP et al. Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet* 1994;344:1523–1528.
22. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS et al. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators: quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *N Engl J Med* 1998; 338:1097–1104.
23. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2000;342: 1385–1391.
24. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO et al., for the Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854–1862.
25. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:614–623.
26. Padeletti L, Purefellner H, Adler SW et al., Worldwide ASPECT Investigators. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14L:1189–1195.
27. Mitchell ARJ, Sulke N. How do atrial pacing algorithms prevent atrial arrhythmias? *Europace* 2004;6:351–362.

28. Israel CW, Hohnloser SH. Pacing to prevent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S20–26.
29. Carlson M, Ip J, Messenger J, Beau S et al., Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial [ADOPT] Investigators. A new pace-maker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Overdrive Pacing Trial [ADOPT]. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:627–633.
30. Lee MA, Weachter R, Pollak S et al., ATTEST Investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1926–1932.
31. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association 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;111:240–243.
32. Connolly SJ, Kerr C, Gent M et al. Dual-chamber versus ventricular pacing. Critical appraisal of current data. *Circulation* 1996;94:578–583.
33. Rinfret S, Cohen DJ, Lamas GA et al. Cost-effectiveness of dual-chamber pacing compared with ventricular pacing for sinus node dysfunction. *Circulation* 2005;111:165–172.
34. Dretzke J, Toff WD, Lip GYH, Raftery J, Fry-Smith A, Taylor R. Dual chamber versus single chamber ventricular pacemakers for sick sinus syndrome and atrioventricular block. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, 2, Art. no. CD003710.
35. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:358–365.
36. Brandt J, Anderson H, Fahraeus T, Schuller H. Natural history of sinus node disease treated with atrial pacing in 213 patients: implications for selection of stimulation mode. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:633–639.
37. Friedberg CK, Donoso E, Stein WG. Nonsurgical acquired heart block. *Ann N Y Acad Sci* 1964;111:835.
38. Gadbois HL, Wisoff BG, Litwak RS. Surgical treatment of complete heart block: an analysis of 36 cases. *JAMA* 1964;189:97.
39. Johansson BW. Complete heart block: a clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta Med Scand* 1966;180 (Suppl. 451):1.
40. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction: indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation* 1978;58:689–699.
41. Donmoyer TL, DeSanctis RW, Austen WG. Experience with implantable pacemakers using myocardial electrodes in the management of heart block. *Ann Thorac Surg* 1967;3:218.
42. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers: a long-term follow up study of 101 patients. *Acta Med Scand* 1976;200:457–463.
43. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation* 1981;63:1043–1049.
44. Connelly DT, Steinhaus DM. Mobitz type I atrioventricular block: an indication for permanent pacing? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:261–264.
45. Shaw DB, Gowers JI, Kekwick CA, New KHJ, Whistance AWT. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? *Heart* 2004;90:169–174.
46. Donoso E, Adler LN, Friedberg CK. Unusual forms of second degree atrioventricular block, including Mobitz type-II block, associated with the Morgagni–Adams–Stokes syndrome. *Am Heart J* 1964;67:150–157.
47. Ranganathan N, Dhurandhar R, Phillips JH et al. His bundle electrogram in bundle-branch block. *Circulation* 1972;45:282–294.
48. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:747–751.
49. Kim YH, O’Nunain S, Trouton T et al. Pseudopacemaker syndrome following inadvertent fast pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:178–182.
50. Chokshi SK, Sarmiento J, Nazari J et al. Exercise-provoked distal atrioventricular block. *Am J Cardiol* 1990;66:114–116.
51. Barold SS, Falkoff MD, Ong LS et al. Atrioventricular block: new insights. In: Barold SS, Mugica J, eds. *New Perspectives in Cardiac Pacing*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co.; 1991. p23–52.
52. Perloff JK, Stevenson WG, Roberts NK et al. Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy (Steinert’ disease): a prospective study of 25 patients. *Am J Cardiol* 1984;54:1074–1081.
53. Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K et al. Myotonic dystrophy: ambulatory electrocardiogram, electrophysiologic study, and echocardiographic evaluation. *Am Heart J* 1987;113:1482–1488.
54. Stevenson WG, Perloff JK, Weiss JN et al. Facioscapulo-humeral muscular dystrophy: evidence for selective, genetic electrophysiologic cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:292–299.
55. James TN, Fisch C. Observations on the cardiovascular involvement in Friedreich’s ataxia. *Am Heart J* 1963;66:164–175.
56. Roberts NK, Perloff JK, Kark RAP. Cardiac conduction in the Kearns – Sayre syndrome (a neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy): report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol* 1979;44:1396–1400.
57. Charles R, Holt S, Kay JM et al. Myocardial ultrastructure and the development of atrioventricular block in Kearns-Sayre syndrome. *Circulation* 1981;63:214–219.
58. James TN. Observations on the cardiovascular involvement, including the conduction system, in progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 1962;63:48–56.
59. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med* 1982;306:194–200.
60. Langberg JJ, Chin MC, Rosenqvist M et al. Catheter ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy. *Circulation* 1989;80:1527–1535.
61. Kim MH, Deeb GM, Eagle KA et al. Complete atrioventricular block after valvular heart surgery and the timing of pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2001;87:649–651.
62. Schneider JF, Thomas HE, Kreger BE et al. Newly acquired left bundle branch block: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1979;90:303–310.
63. Schneider JF, Thomas HE, Kreger BE et al. Newly acquired right bundle branch block: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1980;92:37–44.
64. Eriksson P, Hansson PO, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. *Circulation* 1998;98:2494–2500.
65. Dhingra RC, Palileo E, Strasberg B et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1981;64:1265–1271.

66. McNulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E et al. Natural history of 'high risk' bundle branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307:137–143.
67. Scheinman MM, Peters RW, Morady F et al. Electrophysiological studies in patients with bundle branch block. *PACE* 1983;6:1157–1165.
68. McNulty JH, Rahimtoola SH. Bundle branch block. *Prog Cardiovasc Dis* 1984;26:333–354.
69. Dhingra RC, Denes P, Wu D et al. Syncope in patients with chronic bifascicular block: significance, causative mechanisms and clinical implications. *Ann Intern Med* 1974;81:302–306.
70. Wiberg TA, Richman HG, Gobel FL. The significance and prognosis of chronic bifascicular block. *Chest* 1977;71:329–334.
71. Scheinman MM, Peters RW, Sauve MJ et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982;50:1316–1322.
72. Englund A. Electrophysiological studies in patients with bifascicular block. Thesis, Karolinska Institute, Stockholm.
73. Rosen KM, Rahimtoola SH, Chuquimia R et al. Electrophysiological significance of first degree atrioventricular block with intraventricular conduction disturbance. *Circulation* 1971;43:491–502.
74. Dhingra RC, Wyndham C, Bauernfeind R et al. Significance of block distal to the His bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1979;60:1455–1464.
75. Petrac D, Radic B, Birtic K et al. Block induced by atrial pacing in the presence of chronic bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:784–792.
76. Peters RW, Scheinman MM, Modin C et al. Prophylactic permanent pacemakers for patients with chronic bundle branch block. *Am J Med* 1979;66:978–985.
77. Gronda M, Magnani A, Occhetta E et al. Electrophysiologic study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutical implications. *G Ital Cardiol* 1984;14:768–773.
78. Ezri M, Lerman BB, Marchlinski FE et al. Electrophysiologic evaluation of syncope in patients with bifascicular block. *Am Heart J* 1983;106:693–697.
79. Twidale N, Heddle WF, Ayres BF et al. Clinical implications of electrophysiology study findings in patients with chronic bifascicular block and syncope. *Aust N Z J Med* 1988;18:841–847.
80. Brignole M, Menozzi C, Moya A et al., International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001;104:2045–2050.
81. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al., the Canadian Trial of Physiological Pacing (CTOPP) Investigators. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke, death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2000;342:1385–1391.
82. Kerr C, Connolly SJ, Abdollah H, Tang AS, Talajic M, Klein GJ, Newman DM et al., the Canadian Trial of Physiological Pacing (CTOPP) Investigators. Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation* 2004;109:357–362.
83. Tang AS, Roberts RS, Kerr C et al., the Canadian Trial of Physiologic Pacing (CTOPP) Investigators. Relationship between pacemaker dependency, the effect of pacing mode on cardiovascular outcomes. *Circulation* 2001;103:3081–3085.
84. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS et al., the Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. Quality of life, clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dualchamber pacing. *N Engl J Med* 1998;338:1097–1104.
85. Toff WD, Camm J, Skehan D et al., the United Kingdom Pacing, Cardiovascular Events (UKPACE) Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005;353:145–155.
86. Huang M, Krahm AD, Yee R et al. Optimal pacing for symptomatic AV block: a comparison of VDD and DDD pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:19–23.
87. Wiegand UK, Potratz J, Bode F et al. Cost-effectiveness of dual-chamber pacemaker therapy: does single lead VDD pacing reduce treatment costs of atrioventricular block? *Eur Heart J* 2001;22:174–180.
88. Wiegand UK, Bode F, Schneider R et al. Atrial sensing and AV synchrony in single lead VDD pacemakers: a prospective comparison to DDD devices with bipolar atrial leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:513–520.
89. Wiegand UK, Bode F, Schneider R et al. Development of sinus node disease in patients with AV block: implications for single lead VDD pacing. *Heart* 1999;81:580–585.
90. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al., Dual Chamber, VVI Implantable Defibrillator 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;288:3115–3123.
91. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace* 2006;8:51–55.
92. Witte KK, Pipes RR, Nanthakumar K et al. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients—improvements in ventricular dyssynchrony. *J Card Fail* 2006;12:199–204.
93. Kindermann M, Hennen B, Jung J et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1927–1937.
94. Wiggers CJ. The muscle reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925;73:346–378.
95. Adomian GE, Beazell J. Myofibrillar disarray produced in normal hearts by chronic electrical pacing. *Am Heart J* 1986;112:79–83.
96. Boucher CA, Pohost GM, Okada RD et al. Effect of ventricular pacing on left ventricular function assessed by radionuclide angiography. *Am Heart J* 1983;106:1105–1111.
97. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2093–2100.
98. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2005;110:3766–3772.
99. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM et al. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1883–1888.
100. Tse H-F, Yu C, Wong K-K et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1451–1458.
101. Simantirakis EN, Prassopoulos VK, Chrysostomakis SI et al. Effects of asynchronous ventricular activation on myocardial adrenergic innervation in patients with permanent dual-chamber pacemakers: an I(123)-metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphic study. *Eur Heart J* 2001;22:323–332.
102. Victor F, Leclercq C, Mabo P et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:311–316.

103. Schwaab B, Frohlig G, Alexander C et al. Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:317–323.
104. Buckingham TA, Candinas R, Attenhofer C et al. Systolic and diastolic function with alternate and combined site pacing in the right ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21: 1077–1084.
105. Kolettis TM, Kyriakides ZS, Tsiapras D et al. Improved left ventricular relaxation during short-term right ventricular outflow tract compared to apical pacing. *Chest* 2000;117: 60–64.
106. Buckingham TA, Candinas R, Schlapfer J et al. Acute hemodynamic effects of atrioventricular pacing at differing sites in the right ventricle individually and simultaneously. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:909–915.
107. Karpawich PP, Mital S. Comparative left ventricular function following atrial, septal, and apical single chamber heart pacing in the young. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1983–1988.
108. Giudici MC, Thornburg GA, Buck DL et al. Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol* 1997;79:209–212.
109. Mera F, DeLurgio DB, Patterson RE et al. A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after Hisbundle ablation for refractory atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22: 1234–1239.
110. de Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace* 2003;5:275–278.
111. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X et al., ROVA Investigators. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1180–1186.
112. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1938–1945.
113. Simantirakis EN, Vardakis KE, Kochiadakis GE et al. Left ventricular mechanics during right ventricular apical or left ventricular-based pacing in patients with chronic atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1013–1018.
114. Victor F, Mabo P, Mansour H, Pavin D, Kabalu G, de Place C, Leclercq C, Daubert JC. A randomized comparison of permanent septal pacing versus apical right ventricular pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1–5.
115. Harpaz D, Behar S, Gottlieb S et al., SPRINT Study Group, the Israeli Thrombolytic Survey Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. Complete atrioventricular block complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1721–1728.
116. Wong CK, Stewart RAH, Gao W et al. Prognostic differences between different types of bundle branch block during the early phase of acute myocardial infarction: insights from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial. *Eur Heart J* 2006;27:21–28.
117. Goldberg RJ, Zevallos JC, Yarzebski J et al. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by complete heart block: the Worcester Heart Attack Study. *Am J Cardiol* 1992;69: 1135–1141.
118. Hindman M, Wagner GS, JaRo M et al. The clinical Significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality and one year follow-up. *Circulation* 1978;58: 679–688.
119. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complication acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J* 2005;149:670–674.
120. Clemmensen P, Bates ER, Califf RM et al. Complete atrioventricular block complicating inferior wall acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Am J Cardiol* 1991;67:225–230.
121. Berger PB, Ruocco NA, Ryan TJ et al. Incidence and prognostic implications of heart block complicating inferior myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: results from TIMI II. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:533–540.
122. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW et al. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1996;94:2424–2428.
123. Behar S, Zissman E, Zion M et al. Complete atrioventricular block complicating inferior acute wall myocardial infarction: short- and long-term prognosis. *Am Heart J* 1993;125: 1622–1627.
124. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348: 933–940.
125. Ginks WR, Sutton R, Oh W et al. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J* 1977;39:186–189.
126. Domenighetti G, Perret C. Intraventricular conduction disturbances in acute myocardial infarction: short- and long-term prognosis. *Eur J Cardiol* 1980;11:51–59.
127. Behar S, Zissman E, Zion M et al. Prognostic Significance of second-degree atrioventricular block in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72:831–834.
128. Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1972;29:344–350.
129. Brignole M, Alboni P, Benditt D et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope—update 2004. *Europace* 2004;6:467–537.
130. Moss AJ, Glaser W, Topol E. Atrial tachypacing in the treatment of a patient with primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 1980;302:1456–1457.
131. Goldberg MR, Robertson RM, Robertson D. Atrial tachypacing for primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 1980;303:885–886.
132. Kristinsson A. Programmed atrial pacing for orthostatic hypotension. *Acta Med Scand* 1983;214:79–83.
133. Weissman P, Chin MT, Moss AJ. Cardiac tachypacing for severe refractory idiopathic orthostatic hypotension. *Ann Intern Med* 1992;116:650–651.
134. Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D et al. Adaptive rate pacing controlled by right ventricular preejection interval for severe refractory orthostatic hypotension. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:801–805.
135. Roskam J. Un syndrome nouveau: syncopes cardiaques graves et syncopes répétées par hyperreflexivité sinocarotidienne. *Presse Med* 1930;38:590–591.
136. Weiss S, Baker J. The carotid sinus reflex in health and disease: its role in the causation of fainting and convulsions. *Medicine* 1933;12:297–354.
137. Thomas JE. Hyperactive carotid sinus reflex and carotid sinus syncope. *Mayo Clin Proc* 1969;44:127–139.
138. Blanc JJ, L'heveder G, Mansourati J et al. Assessment of a newly recognized association: carotid sinus hypersensitivity and denervation of sternocleidomastoid muscles. *Circulation* 1997;95:2548–2551.
139. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med* 1993;95:203–208.

140. Parry SW, Richardson D, O'Shea D et al. Diagnosis of carotid sinus hypersensitivity in older adults: carotid sinus massage in the upright position is essential. *Heart* 2000;83:22–23.
141. Voss DM. Demand pacing and carotid sinus syncope. *Am Heart J* 1970;79:544–547.
142. Von Maur K, Nelson EW, Holsinger JW et al. Hypersensitive carotid syndrome treated by implantable demand cardiac pacemaker. *Am J Cardiol* 1972;29:109–110.
143. Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ et al. Carotid sinus hypersensitivity: beneficial effects of dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 1984;53:1034–1040.
144. Morley CA, Perrins EJ, Grant PL et al. Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrioventricular sequential pacing. *Br Heart J* 1982;47:411–418.
145. Blanc JJ, Boschat J, Penther Ph. Hypersensibilité sino-carotidienne. Evolution a moyen terme en fonction du traitement et de ses symptômes. *Arch Mal Cœur* 1984;77:330–336.
146. Brignole M, Menozzi C, Lolli G et al. Long-term outcome of paced and non paced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1039–1043.
147. Menozzi C, Brignole M, Lolli G et al. Follow-up of asystolic episodes in patients with cardioinhibitory, neurally mediated syncope and VVI pacemaker. *Am J Cardiol* 1993;72:1152–1155.
148. Sugrue DD, Gersh BJ, Holmes DR et al. Symptomatic 'isolated' carotid sinus hypersensitivity: natural history and results of treatment with anticholinergic drugs or pacemaker. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:158–162.
149. Brignole M, Menozzi C, Lolli G et al. Validation of a method for choice of pacing mode in carotid sinus syndrome with or without sinus bradycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:196–203.
150. Brignole M, Sartore B, Barra M et al. Is DDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome? An acute and medium-term study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1902–1910.
151. Blanc JJ, Cazeau S, Ritter P et al. Carotid sinus syndrome: acute hemodynamic evaluation of a dual chamber pacing mode. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:1902–1908.
152. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in the clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial—the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J* 2000;21:935–940.
153. Blanc JJ, L'Her C, Touiza A et al. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over 1 year period. *Eur Heart J* 2002;23:815–820.
154. Disertori M, Brignole M, Menozzi C et al. Management of syncope referred for emergency to general hospitals. *Europace* 2003;5:283–291.
155. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J et al. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:65–69.
156. Morillo CA, Leitch JW, Yee R et al. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1843–1848.
157. Raviele A, Brignole M, Sutton R et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation* 1999;99:1452–1457.
158. Moya A, Brignole M, Menozzi C et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261–1267.
159. Benditt DG, Fahy GJ, Lurie KG et al. Pharmacotherapy of neurally mediated syncope. *Circulation* 1999;100:1242–1248.
160. Brignole M. Randomized clinical trials of neurally mediated syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:564–569.
161. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Ahmed R et al. Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by 60 degree tilt. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:13–19.
162. Sra J, Jayaseeri MR, Avitall B et al. Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vaso vagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med* 1993;328:1085–1090.
163. Petersen MEV, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick A et al. Permanent pacing for cardio-inhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J* 1994;71:274–281.
164. Benditt DG, Petersen MEV, Lurie KG et al. Cardiac pacing for prevention of recurrent vasovagal syncope. *Ann Int Med* 1995;122:204–209.
165. Sutton R, Brignole M, Menozzi C et al. Dual-chamber pacing in treatment of neurally-mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicentre randomized study. *Circulation* 2000;102:294–299.
166. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS et al., Vasovagal Pacemaker Study Investigators. The North American vasovagal pacemaker study (VPS): a randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16–20.
167. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M et al. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. A multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52–57.
168. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE et al., for the VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II). *JAMA* 2003;289:2224–2229.
169. Raviele A, Giada F, Menozzi C et al., Vasovagal Syncope, Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The Vasovagal Syncope and Pacing Trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;25:1741–1748.
170. Brignole M, Sutton R, Menozzi C et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:1085–1092.
171. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in the clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial – the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J* 2000;21:935–940.
172. Flammang D, Church T, Wayneberger M et al. Can adenosine 5'triphosphate be used to select treatment in severe vasovagal syndrome? *Circulation* 1997;96:1201–1208.
173. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope. The diagnostic value of ATP test. *Circulation* 1997;96:3921–3927.
174. Donato P, Brignole M, Menozzi C et al. Mechanism of syncope in patients with positive ATP test. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:93–98.
175. Flammang D, Antiel M, Church T et al. Is a pacemaker indicated for vasovagal patients with severe cardioinhibitory reflex as identified by the ATP test? A preliminary randomized trial. *Europace* 1999;1:140–145.
176. Deharo JC, Jego C, Lanteaume A, Dijane P. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or ATP test. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:587–593.

177. Brignole M, Sutton R, Menozzi C et al. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally-mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:2232–2239.
178. Thaulow E, Webb G, Hoffman A et al. Task Force on the management of grown up congenital heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:1035–1084.
179. Walsh EP, Cecchin F. Recent advances in pacemaker and implantable defibrillator therapy for young patients. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:91–96.
180. Berul C, Cecchin F. Indications and techniques of pediatric cardiac pacing. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1:165–176.
181. Flinn CJ, Wolff GS, Dick M et al. Cardiac rhythm after the Mustard operation for complete transposition of the great arteries. *N Engl J Med* 1984;310:1635–1638.
182. Yabek SM, Jarmakani JM. Sinus node dysfunction in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 1978;61:593–598.
183. Kavey RE, Gaum WE, Byrum CJ, Smith FC, Kveselis DA. Loss of sinus rhythm after total cavopulmonary connection. *Circulation* 1995;92 (Suppl. 9):II304–I308.
184. Rein AJ, Simcha A, Ludomirsky A et al. Symptomatic sinus bradycardia in infants with structurally normal hearts. *J Pediatr* 1985;107:724–727.
185. Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. *Am Heart J* 1982;103:338–342.
186. Mackintosh AF. Sinoatrial disease in young people. *Br Heart J* 1981;45:62–66.
187. Stephenson EA, Casavant D, Tuzi J et al. Efficacy of atrial antitachycardia pacing using the Medtronic AT500 pacemaker in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003;92:871–876.
188. Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972;4:85–101.
189. Anderson RH, Wenick ACG et al. Congenitally complete heart block: developmental aspects. *Circulation* 1977;56:90–101.
190. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Homberger LK et al. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:130–137.
191. Odemuyiwa O, Camm AJ. Prophylactic pacing for prevention of sudden death in congenital heart block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1526–1530.
192. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 1995;92:442–449.
193. Michaelsson M, Riesenfeld T, Jonzon A. Natural history of congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2098–2101.
194. Breur JM, Udink ten Cate FE, Kapusta L et al. Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1685–1691.
195. Balmer C, Fasnacht M, Rahn M et al. Long-term follow up of children with congenital complete atrioventricular block and the impact of pacemaker therapy. *Europace* 2002;4:345–349.
196. Dewey RC, Capeless MA, Levy AM. Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. *N Engl J Med* 1987;316:835–839.
197. Pinsky WW, Gillette PC, Garson A JR et al. Diagnosis, management, and long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. *Pediatrics* 1982;69:728–733.
198. Villain E, Coatsdoat-Chalumeau N, Marijon E et al. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1682–1687.
199. Bruckheimer E, Berul C, Kopf GS et al. Late recovery of surgically-induced atrioventricular block in patients with congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2002;6:191–197.
200. Gross GJ, Chiu CC, Hamilton RM et al. Natural history of postoperative heart block in congenital heart disease: implications for pacing intervention. *Heart Rhythm* 2006;3:601–604.
201. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374–1450.
202. Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B et al. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blocker and continuous pacing. *Circulation* 1999;100:2431–2436.
203. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1064–1108.
204. Walker F, Siu SC, Woods S et al. Long-term outcomes of cardiac pacing in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1894–1901.
205. Sachweh JS, Vazquez-Jimenez JF, Schondube FA et al. Twenty years experience with pediatric pacing: epicardial and transvenous stimulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:455–461.
206. Udink ten Cate F, Breur J, Boramanand N et al. Endocardial and epicardial steroid lead pacing in the neonatal and paediatric age group. *Heart* 2002;88:392–396.
207. Fortescue EB, Berul CI, Cecchin F et al. Patient, procedural, and hardware factors associated with pacemaker lead failure in pediatrics and congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2004;1:150–159.
208. Silveti MS, Drago F, Grutter G et al. Twenty years of paediatric cardiac pacing: 515 pacemakers and 480 leads implanted in 292 patients. *Europace* 2006;8:530–536.
209. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110:3766–3772.
210. Cohen MI, Buck K, Tanel R et al. Capture management efficacy in children and young adults with endocardial and unipolar epicardial systems. *Europace* 2004;6:248–255.
211. Janousek J, Tomek V, Chaloupecky VA et al. Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1927–1931.
212. Dubin AM, Janousek J, Rhee E et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2277–2283.
213. Moak JP, Hasbani K, Ramwell C et al. Dilated cardiomyopathy following right ventricular pacing for AV block in young patients: resolution after upgrading to biventricular pacing systems. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1068–1071.
214. Miyamoto Y, Curtiss E, Kormos R et al. Bradyarrhythmias after heart transplantation. *Circulation* 1990;82 (Suppl. IV):313–317.
215. DiBiase A, Tse TM, Schnittger I et al. Frequency and mechanism of bradycardia in cardiac transplant recipients and need for pacemakers. *Am J Cardiol* 1991;67:1385–1389.
216. Jacquet L, Ziady G, Stein K et al. Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: prevalence and clinical importance of the observed arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:832–837.
217. Holt ND, McComb JM. Cardiac transplantation and pacemakers: when and what to implant? *CEPR* 2002; 6:140–151.
218. Parry G, Holt ND, Dark JH et al. Declining need for pacemaker implantation after cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2350–2352.

219. Melton IC, Gilligan DM, Wood MA et al. Optimal cardiac pacing after heart transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1510–1527.
220. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Evolution of the chronotropic response to exercise after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1995;76:1292–1296.
221. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:775–785.
222. Hassenstein P, Wölter HH. Therapeutische Beherrschung einer bedrohlichen Situation bei der ideopathischen hypertrophischen Subaortenstenose. *Verh Dtsch Ges Kreisl* 1967;33:242–246.
223. Rothlin M, Moccetti T. Beeinflussung der muskulären Subaortenstenose durch intraventrikuläre Reizausbreitung. *Verh Dtsch Ges Kreisl* 1967;27:411–415.
224. Gilgenkrantz JM, Cherrier F, Petitier H et al. Cardiomyopathie obstructive du ventricule gauche avec bloc auriculo-ventriculaire complet. *Arch Mal Coeur* 1968;60:439–453.
225. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992;339:1318–1323.
226. Prinzen FW, van Oosterhout MFM, Delhaas T et al. Epicardial ventricular pacing at physiological heart rate leads to asymmetrical changes in left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 1994;15 (Suppl.):76.
227. Pak PH, Maughan L, Baughman KL et al. Mechanism of acute mechanical benefit from VDD pacing in hypertrophied heart similarity of responses in hypertrophic cardio-myopathy and hypertensive heart disease. *Circulation* 1998; 98:242–248.
228. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T et al. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation. *Eur Heart J* 1992;13:535–543.
229. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T et al. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990;258:H300–308.
230. Posma J, Blanksma P, Van der Wall E et al. Effects of permanent dual chamber pacing on myocardial perfusion in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1996;76:358–362.
231. Pavin D, De Place H, Le Breton H et al. Effects of permanent dual chamber pacing on mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:203–210.
232. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM et al. Effect of dual chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:421–430.
233. Betocchi S, Bonow BO, Bacharach SL et al. Isovolumic relaxation period in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:74–81.
234. Betocchi S, Losi MA, Piscione T et al. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Am J Cardiol* 1996;77:498–502.
235. Watanabe K, Sekiya M, Ikeda S et al. Subacute and chronic effects of DDD pacing on left ventricular diastolic function in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001;65:283–288.
236. Betocchi S, Elliott PM, Briguori C et al. Dual chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy: long term effects on diastolic function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1433–1440.
237. Gadler F, Linde C, Ryden L. Rapid return of left ventricular outflow tract obstruction and symptoms following cessation of long-term ESC Guidelines atrioventricular synchronous pacing for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:553–557.
238. Patel P, Hussain W, Linde C et al. Pacing increases Connexin 43 expression in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2004;1:S22.
239. McDonald K, McWilliamas E, O'Keefe B et al. Functional assessment of patients treated with permanent dual chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1988;9:893–898.
240. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D et al. Impact of dual chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992;85:2149–2161.
241. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV et al. Long-term results of dualchamber (DDD)pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2731–2741.
242. Kappenberger L, Linde C, Daubert JC et al. and the Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy – a randomised crossover study. *Eur Heart J* 1997;18:1249–1256.
243. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X et al. and the Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. Clinical progress after randomised on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Europace* 1999; 1:77–84.
244. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ et al., for the M-PATHY Study Investigators. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:2927–2933.
245. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL et al. Dual chamber pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy; a randomised double-blind crossover study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:435–441.
246. Linde C, Gadler F, Kappenberger L et al. Does pacemaker implantation carry a placebo effect? *Am J Cardiol* 1999; 83:903–907.
247. Gadler F, Linde C, Kappenberger L et al. Significant improvement in quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:1044–1050.
248. Gadler F, Linde C, Juhlin-Dannfelt A, Ribeiro A, Ryden L. Long term effects of dual chamber pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy without outflow obstruction at rest. *Eur Heart J* 1997;18:636–642.
249. Gadler F, Linde C, Juhlin-Dannfelt A et al. Influence of right ventricular pacing site on left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1219–1224.
250. Gras D, De Place H, Le Breton H et al. L'importance du synchronisme auriculo-ventriculaire dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive traitée par stimulation cardiaque. *Arch Mal Coeur* 1995;88:215–223.
251. Jeanrenaud X, Schlapper J, Froemer M et al. Dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: beneficial effect of AV nodal ablation of optimal left ventricular capture and timing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:293–300.
252. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson G, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:191–196.
253. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230–1235.

254. Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19–25.
255. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H et al. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:81–86.
256. Nadar S, Prasad N, Taylor RS, Lip GY. Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2005;99:171–185.
257. Garrigue S, Bordier P, Jais P et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:404–412.
258. Simantirakis EN, Schiza SE, Chrysostomakis SI et al. Atrial overdrive pacing for the obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2568–2577.
259. Pepin J-L, Defaye P, Garrigue S et al. Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2005;25:343–347.
260. Luthje L, Unterberg-Buchwald C, Dajani D et al. Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:118–122.
261. Unterberg C, Luthje L, Szych J, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S. Atrial overdrive pacing compared to CPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Heart J* 2005;26:2658–2675.
262. Krahn AD, Yee R, Erickson MK et al. Physiologic pacing in patients with obstructive sleep apnea: a prospective, randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:379–383.
263. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne–Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:68–71.
264. Skobel EC, Sinha AM, Norra C et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on sleep quality, quality of life, and symptomatic depression in patients with chronic heart failure and Cheyne–Stokes respiration. *Sleep Breath* 2005;9:159–166.
265. Vagnini FJ, Gourin A, Antell HI et al. Implantation sites of cardiac pacemaker electrodes and myocardial contractility. *Ann Thorac Surg* 1967;4:431–439.
266. Tyers GF. Comparison of the effect on cardiac function of single-site and simultaneous multiple-site ventricular stimulation after A–V block. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;59:211–217.
267. Gibson DG, Chamberlain DA, Coltart DJ et al. Effect of changes in ventricular activation on cardiac haemodynamics in man. Comparison of right ventricular, left ventricular, and simultaneous pacing of both ventricles. *Br Heart J* 1971;33:397–400.
268. De Teresa E, Chamorro JL, Pupon A. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. In: Steinbach E, ed. *Proceedings of the VIIth World Congress on Cardiac Pacing*. Vienna, Austria;1983. p95–100.
269. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1974–1979.
270. Bakker P, Meijburg H, De Vries JW et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Cardiol* 2000;4:395–404.
271. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, McMurray JJV. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J* 2006;27:1270–1281.
272. Verbooy K, Verbeek XAAM, Peschar M et al. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J* 2005;26:91–98.
273. Spragg DD, Leclercq C, Loughmani M et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation* 2003;108:929–932.
274. Nowak B, Sinha A, Schaefer W et al. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1523–1528.
275. Ukkonen H, Beanlands R, Burwash I et al. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation* 2003;107:28–31.
276. Sundell J, Engblom E, Koistinen J et al. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1027–1033.
277. Alonso C, Leclercq C, Victor F et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:1417–1421.
278. Leclercq C, Cazeau S, Ritter P et al. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J* 2000;140:862–870.
279. Ricci R, Ansalone G, Toscano S et al. Cardiac resynchronization: materials, technique, and results. The InSync Italian Registry. *Eur Heart J* 2000;21:6–15.
280. Gras D, Leclercq C, Tang AS et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure: the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:311–320.
281. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–880.
282. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
283. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al., Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of haemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026–2033.
284. 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;42:2109–2116.
285. Higgins S, Hummel J, Niazi I 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.
286. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioverter de fibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289:2685–2694.
287. Abraham WT, Young JB, Leon AR et al., Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864–2868.
288. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al., Comparison of Medical Therapy, Pacing, De fibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
289. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure (the CARDiac RESynchronization-Heart Failure [CARE-HF] Trial). *N Engl J Med* 2005;352: 1539–1549.

290. Bradley D, Bradley E, Baughmann et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. *JAMA* 2003;289:730–740.
291. Mc Alister EA, Ezekowitz JA, Wiebe N et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141:381–390.
292. Freemantle N, Tharmanathan P, Calvert MJ, Abraham WT, Ghosh J, Cleland JGF. Cardiac resynchronisation for patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006;8:433–440.
293. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUSTIC study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111–118.
294. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al. Longer-term effects of cardiac resynchronisation therapy on mortality in heart failure [The Cardiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928–1932.
295. Duncan A, Wait D, Gibson D et al. Left ventricular remodeling and hemodynamic effects of multisite pacing in patients with left systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC trial. *Eur Heart J* 2003;24:430–441.
296. Stellbrink C, Breithardt O, Franke A. 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.
297. St John Sutton M, Plappert T, Abraham W et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985–1990.
298. Feldman AM, de Lissvooy G, De Marco T et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronisation therapy in the comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in Heart failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2311–2321.
299. Calvert M, Freemantle N, Yao G et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronisation therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2005;26:2681–2688.
300. Yao GL, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronisation therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J* 2007;28:42–51.
301. Leclercq C, Hare J. Ventricular resynchronization. Current state of the art. *Circulation* 2004;10:296–299.
302. Bleeker G, Schalij, Molhoek S et al. Frequency of left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and a narrow QRS complex. *Am J Cardiol* 2005;95:140–142.
303. Ghio S, Constantin C, Klersy C et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004;25:571–578.
304. Bader H, Garrigue S, Lafitte S et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:248–256.
305. Yu C-M, Chan Y-S, Zhang Q et al. benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2251–2257.
306. Achilli A, Sassara M, Ficili S et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and narrow QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2117–2124.
307. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P et al. beneficial effects of biventricular pacing in patients with a narrow QRS. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:169–174.
308. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2243–2250.
309. Daubert JC. Atrial fibrillation and heart failure: a mutually noxious association. *Europace* 2004;5:S1–4.
310. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M et al. Left bundle branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:398–405.
311. Leclercq C, Walker S, Linde C et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780–1787.
312. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:734–743.
313. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D et al. 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):S23–30.
314. Brignole F, Gammage M, Puggioni E et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;7:712–722.
315. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C et al., PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160–1165.
316. Packer M. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail* 2001;7:176–182.
317. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodelling: concept and clinical implications. A consensus paper from an international forum on cardiac remodelling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569–582.
318. Janousek J, Vojtovic P, Hucin B et al. Resynchronization pacing is a useful adjunct to the management of acute heart failure after surgery for congenital heart defects. *Am J Cardiol* 2001;88:145–152.
319. Zimmerman FJ, Starr JP, Koenig PR, Smith P, Hijazi ZM, Bacha EA. Acute hemodynamic benefit of multisite ventricular pacing after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1775–1780.
320. Pham PP, Balaji S, Shen I, Ungerleider R, Li X, Sahn DJ. Impact of conventional versus biventricular pacing on hemodynamics and tissue Doppler imaging indexes of resynchronization postoperatively in children with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2284–2289.
321. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation* 2003;107:2287–2289.
322. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2006;114:e385–484.
323. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl Med* 1996;335:1933–1940.
324. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al., for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882–1890.

325. Moss AJ, Zareba W, Hall JW et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346: 877–883.
326. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators: amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
327. Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–2158.
328. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia—MIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707–1712.
329. Bansch D, Antz M, Boczor S et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105: 1453–1458.
330. Rivero-Ayerza M, Theuns D, Garcia-garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006; 27:2682–2688.
331. Auricchio A, Metra M, Gasparini M et al., for the Multicenter Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:232–238.
332. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M et al. Comparison of 1 year effects of left ventricular and biventricular pacing in heart failure patients with ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the BELIEVE (Bi vs left ventricular pacing: an international pilot evaluation on heart failure patients with ventricular arrhythmias) multi-center prospective randomized pilot study. *Am Heart J* 2006;152:e1–7.
333. Touiza A, Etienne Y, Gilard M et al. Long-term left ventricular pacing: assessment and comparison with biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1966–1970.
334. Blanc JJ, Bertault-Valls V, Fatemi M et al. Midterm benefits of left univentricular pacing in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2004;109:1741–1744.
335. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. Results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997; 96:3273–3277.
336. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M et al. Left ventricular stimulation in treatment of heart failure. *Presse Med* 2000;29: 1788–1792.
337. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al. Dual-chamber or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115–3123.
338. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA et al. Adverse effect of ventricular pacing in heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932–2937.
339. 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.
340. Verbeek XA, Vernooy K, Peschar M et al. Intraventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle-branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:558–567.
341. Parreira L, Santos JF, Madeira J et al. Cardiac resynchronization therapy with sequential biventricular pacing: impact of echocardiography guided VV delay optimisation on acute results. *Rev Port Cardiol* 2005;24:1355–1365.
342. Bernstein AD, Irwin ME, Parsonnet V. Antibradycardia-pacemaker follow-up: effectiveness, needs, and resources. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1714–1729.
343. Sutton R. Guidelines for pacemaker follow up. Report of a British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG) policy conference on pacemaker follow up. *Heart* 1996;76: 458–460.
344. Petch M. Driving and heart disease. *Eur Heart J* 1998;19: 1165–1177.
345. Pinski SL, Trohman RG. Interferences in implantable cardiac devices, part I. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:1367–1381.
346. Niehaus M, Tebbenjohanns J. Electromagnetic interference in patients with implanted pacemakers or cardioverter-defibrillators. *Heart* 2001;86:246–248.
347. Hayes DL, Wang PJ, Reynolds DW et al. Interference with cardiac pacemakers by cellular telephones. *N Engl J Med* 1997;336:1473–1479.
348. Pinski SL, Trohman RG. Interferences in implantable cardiac devices, part II. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25: 1496–1509.
349. Prasad SK, Pennell DJ. Safety of cardiovascular magnetic resonance in patients with cardiovascular implants and devices. *Heart* 2004;90:1241–1244.
350. Hayes DL, Strathmore NF. Electromagnetic interference with implantable devices. In: Elenbogen KA, Kay GN, Wilkoff BL, eds. *Clinical Cardiac Pacing and Defibrillation*. 2nd edn. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p939–952.
351. Atlee JL, Bernstein AD. Cardiac rhythm management devices (part II): perioperative management. *Anesthesiology* 2001; 95:1492–1506.
352. Pfeiffer D, Tebbenjohanns J, Schumacher B, Jung W, Luderitz B. Pacemaker function during radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:1037–1044.
353. Langberg J, Abber J, Thuroff JW, Griffin JC. The effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on pacemaker function. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:1142–1146.
354. Achenbach S, Moshage W, Diem B, Bieberle T, Schibgilla V, Bachmann K. Effects of magnetic resonance imaging on cardiac pacemaker and electrodes. *Am Heart J* 1997;134: 467–473.
355. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines American College of Cardiology/American Heart Association/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1183–1199.
356. Hayes DL, Naccarelli GV, Furman S et al. Report of the NASPE Policy Conference training requirements for permanent pacemaker selection, implantation, and follow-up. *North American Society of Pacing and Electrophysiology. Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:6–12.
357. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S et al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1500–1506.
358. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1615–1622.

359. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:723–730.
360. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP et al., Study Group. Pacing Therapies for Congestive Heart Failure. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:536–545.
361. Yu CM, Fung WH, Lin H et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:684–688.
362. Breithardt OA, 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;42:486–494.
363. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834–1840.
364. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004;109:978–983.
365. Gorcsan J III, Kanzaki H, Bazaz R et al. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:1178–1181.
366. Yu CM, Fung JW, Zhang Q et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and non-ischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66–73.
367. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2157–2165.
368. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112:1580–1586.
369. Marcus GM, Rose E, Vioria EM et al. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2208–2214.
370. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:766–775.
371. Ingle L, Shelton RJ, Rigby AS, Nabb S, Clark AL, Cleland JG. The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk test in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1742–1751.
372. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self assessment of their congestive heart failure content, reliability and validity of a new measure—The Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Fail* 1987;3:198–207.
373. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C et al., Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104:3026–3029.
374. Bernstein AD, Irwin ME, Parsonnet V et al. Report of the NASPE policy conference on antibradycardia pacemaker follow-up: effectiveness, needs, and resources. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1714–1729.
375. Levine PA, Belott PH, Bilitch M et al. Recommendations of the NASPE policy conference on pacemaker programmability and follow-up programs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:1222–1223.
376. Levine PA. Proceedings of the Policy Conference of the North American Society of Pacing and Electrophysiology on programmability and pacemaker follow-up programs. *Clin Prog Pacing Electrophysiol* 1984;2:145–191.
377. Fraser J, Gillis A, Irwin M et al. Guidelines for pacemaker follow-up in Canada: a consensus statement of the Canadian Working Group on Cardiac Pacing. *Can J Cardiol* 2000;16:355–376.
378. Adamson PB, Smith AL, Abraham WL et al. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure. Prognostic value of heart failure variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation* 2004;110:2389–2394.
379. Fantoni C, Raffa S, Regoli F et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1875–1882.
380. Yu CM, Wang L, Chau E et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005;112:841–848.
381. Kindermann M, Frohlig G, Doerr T et al. Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2453–2462.
382. Bradley K, Desai A, Coman J et al. Long term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:72–77.
383. Gras D, Bocker D, Lunati M et al., on behalf of The CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: procedural success rate and safety. *Europace* 2007;9:516–522.
384. Chauvin M, Cazeau S, Frank R et al. Recommendations from the French Cardiology Society concerning the competence, performance and the environment required for the implantation and surveillance of pacemakers. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99:275–278.