

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДИССИНХРОНИИ И ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Киятина М. В.^{1,3}, Гордеев И. Г.¹, Самойленко И. В.², Самойленко В. И.²

Проблема лечения хронической сердечной недостаточности по-прежнему остается одной из наиболее важных задач современной кардиологии. Несмотря на успехи современной фармакотерапии, до сих пор достаточно большое количество пациентов остаются резистентными к лекарственному лечению. В последнее десятилетие стал широко применяться новый метод лечения ХСН с использованием кардиостимулирующих технологий. Имплантация трехкамерных электрокардиостимуляторов дала возможность осуществлять сердечную ресинхронизирующую терапию. Данный метод лечения направлен на устранение такой патогенетической составляющей хронической сердечной недостаточности, как диссинхрония возбуждения различных участков миокарда. В представленном обзоре рассматриваются основные звенья патогенеза диссинхронии. Описаны механизмы ее коррекции при проведении бивентрикулярной стимуляции с позиций патофизиологии.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 79–84

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, диссинхрония.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, лечебный факультет, кафедра госпитальной терапии № 1¹, Москва; ГКБ № 4 ДЗ, отделение кардиохирургии², Москва; ГКБ № 15 им. О.М. Филатова³, Москва, Россия.

Киятина М.В.* – аспирант кафедры госпитальной терапии; врач-кардиолог, Гордеев И.Г. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Самойленко И.В. – к.м.н., зав. отделением кардиохирургии, Самойленко В.И. – врач функциональной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mkiyutina@mail.ru

Рукопись получена 20.12.2011

Принята к публикации 11.01.2012

Значимость проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) в современном здравоохранении остается высокой, несмотря на многочисленные достижения медицины за последние годы. Прежде всего, это обусловлено тем, что из года в год продолжает расти заболеваемость ХСН [1]. Данная патология насчитывает во всем мире около 23 миллионов больных [1, 2, 3]. По результатам различных эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в США и Европе варьирует от 1 до 3% [1, 2, 4].

С возрастом отмечается значительное увеличение распространенности ХСН, которая достигает 10% среди пожилых людей старше 85 лет [5]. Из года в год продолжает неуклонно расти частота госпитализаций по поводу ХСН [1]. ХСН обуславливает высокую смертность. Так, по данным некоторых эпидемиологических исследований, ежегодно в мире погибают 300000 человек [1, 2].

Давно установлено, что сердечная недостаточность является общим заключительным этапом заболеваний сердца различной этиологии [6].

Изначально сердечная недостаточность протекает бессимптомно, за счет включения компенсаторных механизмов, осуществляющих, так называемое, адаптивное ремоделирование. Впоследствии происходят процессы более глубокого ремоделирования миокарда и заболевание переходит в стадию декомпенсации [7].

В последнее время достаточно активно разрабатываются и применяются многие схемы медикаментозной коррекции сердечной недостаточности. С начала 90-х годов в медицинской литературе появились публикации о новом направлении лечения ХСН,

основанном на стимуляционных технологиях, которая получила название сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [1].

Первая работа, посвященная бивентрикулярной стимуляции, опубликована в 1994 г. В 1998 году S. Cazeau et al. и J. C. Daubert et al. предложили проводить электрод для стимуляции ЛЖ через левый коронарный синус [8,9].

Данная методика стала широко воспроизводиться во многих кардиологических центрах мира. Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) представляет собой предсердно-синхронизированную бивентрикулярную электрокардиостимуляцию (ЭКС), целью которой является лечение электрического субстрата симптоматической сердечной недостаточности, у пациентов со сниженной фракцией выброса и уширением комплекса QRS на ЭКГ [10].

Таким образом, трехкамерный ЭКС в 2001 году уже поступил на испытания управления по контролю качества продуктов и лекарств в США (FDA). В Российской Федерации данный метод лечения был разрешен в 2003 году [11].

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА, пересмотр 2011 года), проведение СРТ показано больным с ХСН III–IV функционального класса по классификации NYHA, фракцией выброса левого желудочка менее или равной 35%, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, при наличии синусового ритма и при

величине комплекса QRS равной или более 120 мс. Пациенты с IV ФК по NYHA должны быть амбулаторными (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). СРТ также показано больным с синусовым ритмом, ХСН II ФК по NYHA, фракцией выброса левого желудочка менее или равной 35%, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, при величине комплекса QRS равной или более 150 мс (класс рекомендаций I, уровень доказанности A).

Третья группа больных, которым показана имплантация бивентрикулярного кардиостимулятора (СРТ-ЭКС) или бивентрикулярного кардиостимулятора с функцией кардиоверсии- дефибрилляции (СРТ-ИКД), это те, у которых, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, клинические проявления ХСН III–IV функционального класса по NYHA, фракцией выброса левого желудочка менее или равной 35% при наличии фибрилляции предсердий и при величине комплекса QRS, равной или более 120 мс, но только после проведения абляции АВ соединения (класс рекомендаций II A, уровень доказанности B) или при отсутствии тахикардии и обеспечении контроля ритма стимулятором не менее 95% сердечных циклов (класс рекомендаций II A, уровень доказанности C). Также больным, у которых есть сопутствующие показания для проведения постоянной кардиостимуляции, клинические проявления ХСН III–IV ФК по NYHA, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, фракция выброса левого желудочка менее или равна 35% при величине комплекса QRS, равной или более 120 мс, рекомендуется применение сердечной ресинхронизирующей терапии (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). Для больных с клиническими проявлениями ХСН II ФК по NYHA, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, с фракцией выброса левого желудочка менее или равной 35%, при наличии сопутствующих показаний для проведения постоянной кардиостимуляции при величине комплекса QRS менее 120 мс может быть рассмотрена возможность применения сердечной ресинхронизирующей терапии (класс рекомендаций II B, уровень доказанности C) [12].

Итак, после внедрения метода бивентрикулярной стимуляции в практику, появилась необходимость определения значимых критериев, с помощью которых можно было бы отбирать пациентов для проведения СРТ и оценивать результаты лечения. На протяжении всего времени существования метода СРТ постоянно ведутся поиски наиболее приемлемых критериев отбора пациентов, однако до сих пор четкие критерии не найдены [13].

Так, несмотря на хорошие результаты СРТ, по данным ряда рандомизированных контролируемых исследований, около 30–50% пациентов не реагируют на данную терапию [14].

Для выявления оптимальных критериев терапии необходимо иметь четкое понимание процессов диссинхронии при ХСН, что позволит выделить основные критерии для динамического наблюдения за состоянием миокарда и оценки процессов его перестройки. В связи с этим продолжают поиски новых критериев, позволяющих выделять группы пациентов, которые потенциально могут иметь хороший ответ на бивентрикулярную стимуляцию. С этой целью более пристально исследуются различные патофизиологические параметры (электрической и механической диссинхронии миокарда) и параметры, характеризующие изменения глобальной гемодинамики по большому и малому кругу кровообращения [15].

Некоторые аспекты патофизиологии ХСН с позиций диссинхронии

При проведении сердечной ресинхронизирующей терапии основной точкой приложения данного метода лечения является устранение диссинхронии миокарда, приводящей к развитию застойной сердечной недостаточности. В литературе, посвященной СРТ, принято деление диссинхронии по патогенетическому принципу — на электрическую и механическую составляющие [16].

Электрическая диссинхрония связана, прежде всего, с задержкой активации миокарда. На ЭКГ это проявляется расширением комплекса QRS. Механическая же составляющая диссинхронии связана с сопряжением клеточных процессов возбуждения-сокращения, что приводит к временной рассогласованности в сокращении различных участков миокарда. В результате можно выделить предсердно-желудочковую, межжелудочковую и внутрижелудочковую диссинхронию [12].

Несмотря на то, что понятие и изучение патологических процессов, лежащих в основе различных видов диссинхронии, началось задолго до появления сердечной ресинхронизирующей терапии, оно имеет большое значение для современной кардиологии. Так, например, прошло уже более 100 лет с тех пор как Эппингер и Ротбергер впервые описали блокаду левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) сердца собаки, связывая имевшиеся электрофизиологические изменения с разрушением только небольшой области в межжелудочковой перегородке.

Потребовались десятилетия для правильного понимания анатомии ЛНПГ и детального исследования ее дисфункции.

В последующих работах ученых были представлены результаты гистопатологических исследований пациентов (не имевших в анамнезе заболеваний сердца), в которых было показано, что ЛНПГ выходит из самого пучка между некоронарной и правой коронарной аортальными створками и продолжается

широкой лентообразной структурой вниз и немного вперед, через межжелудочковую перегородку [10].

На субэндокардиальной поверхности левой стороны межжелудочковой перегородки ЛНПГ разделяется на отдельные ножки — переднюю, заднюю — и обеспечивает быстрое возбуждение левого желудочка (ЛЖ), вследствие того, что она ветвится, образуя насыщенную периферическую сеть Пуркинье [10].

Впоследствии ряд ученых проводил катетерное картирование эндокарда у пациентов с БЛНПГ, в результате чего был сделан вывод, что эндокардиальное возбуждение ЛЖ происходит в результате трансептального возбуждения справа налево, и что последовательность возбуждения эндокарда ЛЖ у этих пациентов неоднородна [17, 18].

В настоящее время не ясно, причиной или следствием сердечной недостаточности является БЛНПГ. В пользу первого предположения говорят результаты экспериментов на собаках, у которых была проведена проксимальная абляция ЛНПГ [18].

В этих экспериментах БЛНПГ сама по себе приводила к снижению фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), его дилатации и гипертрофии. В сердце собак создание проксимальных БЛНПГ приводит к удвоению продолжительности комплекса QRS, причем электрическое картирование показывает, что очаг электрического возбуждения находится в ПЖ. Затем фронт электрической волны медленно распространяется к боковой стенке ЛЖ [19,20].

С другой стороны, наличие нарушений проводимости по типу БЛНПГ выявлялось при длительно существующей сердечной дисфункции [16].

Сравнительный анализ наблюдений, полученных в эксперименте, и наблюдений за пациентами с клиникой хронической сердечной недостаточности, (ХСН) позволяет предположить, что, по крайней мере, значительное число пациентов, которым рекомендована сердечная ресинхронизирующая терапия, обладают проксимальным поражением проводимости по ЛНПГ [21,22].

В нормальном сердце электрическое возбуждение эндокарда ЛЖ является практически синхронным (в пределах 10 мс). Это соответствует длительности комплекса QRS ~ около 60 мс. При БЛНПГ форма желудочкового комплекса изменяется, ширина QRS увеличивается до ~ 120 мс, а электрическое возбуждение боковой стенки ЛЖ задерживается. Бивентрикулярная стимуляция, осуществляемая через атриовентрикулярную задержку (АВ-задержку) — более короткую, чем внутренняя АВ проводимость, с одновременной стимуляцией верхушки правого желудочка и боковой стенки левого желудочка, вызывает сужение желудочкового комплекса от ~ 120 до 105 мс и улучшает синхронность возбуждения эндокарда ЛЖ, по сравнению с исходным примером при БЛНПГ, хотя и с несколько более

поздним возбуждением в задней стенке, нежели в передней [22].

Асинхронные электрические стимулы при БЛНПГ также приводят к рассогласованным сокращениям кардиомиоцитов, о чем свидетельствует деформация и форма движения стенки эндокарда. Межжелудочковая перегородка возбуждается первой, сокращения также начинаются раньше, заканчиваясь далее и впоследствии, во время систолы левого желудочка, никакого сокращения не происходит, а зачастую имеет место равномерное систолическое напряжение, после чего происходит преждевременное расслабление. В противоположность межжелудочковой перегородке, отделы ЛЖ, возбужденные позднее (т.е. волокна передней и боковой стенки), подвергаются раннему систолическому сокращению. Последнее приводит к удвоению силы систолических сокращений и задержке релаксации. Таким образом, во время асинхронного возбуждения миокарда локальные сокращения различаются не только по месту их происхождения, но и, что более важно, по своей форме. Следовательно, диссинхрония механического компонента больше (около 300 мс) электрической асинхронности. Качественно похожие различия между электрической и механической асинхронностью наблюдаются и в сердце, возбужденном обычным способом, хотя абсолютная разница во времени, очевидно, меньше [23].

Местные различия в движении и деформации стенок отражают региональные различия в работе миокарда. Это было продемонстрировано опытным путем построения диаграмм напряжения и деформаций в волокнах миокарда и расчета локальной внешней и полной механической работы [24, 25].

В отделах, в которые электрическое возбуждение приходит ранее (как и в перегородке сердца при БЛНПГ), сокращение происходит при низком давлении, в то время как эти области временно растягиваются при более высоких давлениях в желудочках. В участках, удаленных от точки стимуляции (или в боковой стенке ЛЖ в случае БЛНПГ), внешняя работа может быть до двух раз больше, чем во время синхронного возбуждения обоих желудочков. Полная работа миокарда (сумма внешней работы и потенциальной энергии) снижается на 50% в участках, возбужденных вначале, и увеличивается на 50% на участках, возбужденных позднее, по сравнению с предсердной стимуляцией [24, 25].

Учитывая приведенный пример, не удивительно, что БЛНПГ существенно ухудшает насосную функцию сердца. Сразу же после экспериментально созданной БЛНПГ в сердце собаки, показатели систолической и диастолической функций, таких как максимальная скорость нарастания давления в ЛЖ ($dP/dt_{\max}$) и максимальная скорость падения давления в ЛЖ ($dP/dt_{\min}$) снижаются по сравнению с состоянием до абляции ЛНПГ [22]. Эти изменения сопостави-

мы с теми, что происходят во время стимуляции [26].

Для ЛЖ значение такого ультразвукового показателя, как максимальная скорость нарастания давления в ЛЖ ($dP/dt_{\max}$) зависит от предварительной нагрузки, но поскольку БЛНПГ слабо влияет на конечное диастолическое давление в ЛЖ, снижение $dP/dt_{\max}$ в ЛЖ можно рассматривать в качестве индикатора снижения сократимости ЛЖ.

Интересно, что БЛНПГ не снижает функциональные параметры правого желудочка, наоборот, максимальная скорость нарастания давления в полости правого желудочка ($dP/dt_{\max}$) даже имеет тенденцию к увеличению. После начала бивентрикулярной стимуляции, $dP/dt_{\max}$ ЛЖ сразу же вырастает по сравнению с исходным уровнем до БЛНПГ, а в течение 8 недель на фоне бивентрикулярной стимуляции продолжается еще больший рост данного показателя.

Таким образом, данные исследований на животных показывают, что бивентрикулярная стимуляция существенно улучшает насосную функцию сердца в случае БЛНПГ, но не возвращает его полностью к нормальному состоянию. Возможно, по этой причине физиологическая последовательность возбуждения и торможения не может быть полностью восстановлена при СРТ [27].

Прежде всего, изменения в регионарной механике (растяжение, систолическое укорочение миокарда и механическая работа), видимо, оказывают существенное влияние на регионарный рост кардиомиоцитов. Впервые это было продемонстрировано на собаках с хронической стимуляцией ЛЖ. В работе Van Oosterhout et al. (1998), где эхокардиографически наблюдаемый рост миоцитов соответствовал изменениям их локального роста, было продемонстрировано, что гетерогенная клеточная гипертрофия является следствием асинхронного возбуждения [28].

Асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ также относится к случаям БЛНПГ [25].

По результатам 2-х месячного наблюдения за миокардом сердца собаки с экспериментально созданной БЛНПГ, гипертрофия наблюдалась преимущественно в боковой стенке ЛЖ, которая возбуждается позже, т.е. в области, где механическая работа повышена. В этой области масса миокарда локально увеличивалась на ~ 30%, в то время как масса миокарда межжелудочковой перегородки практически не изменялась. Через два месяца после начала бивентрикулярной стимуляции отмечалась как нормализация регионарной нагрузки на миокард, так и исчезновение различий в выраженности гипертрофии миокарда. В это же время при БЛНПГ, в дополнение к уже существующим изменениям, возрастала общая масса ЛЖ (на ~ 17%) и увеличивался размер полости ЛЖ (на ~ 30%). В течение 2 месяцев при бивентрикулярной стимуляции, размер полости ЛЖ возвращался к размерам, предшест-

вовавшим БЛНПГ, в то время как масса ЛЖ уменьшалась, но оставалась несколько повышенной [28].

Помимо структурных изменений в случае хронической сердечной диссинхронии были обнаружены и электрофизиологические изменения. Spragg et al. (2005) показали, что после 4 недель при развитии БЛНПГ, снижались продолжительность потенциала действия и рефрактерный период кардиомиоцитов боковой стенки, которая возбуждается последней [29].

Несколько иные, но не менее интересные данные, были получены группой Jeyaraj D. et al. (2007) [30]. Ученые показали, что 4-х недельная стимуляция ЛЖ у собак увеличивает длительность потенциала действия в тех стенках ЛЖ, которые возбуждаются первыми и последними, но уменьшает его длительность в областях со средним временем возбуждения. В дополнение к вышеуказанным изменениям, скорость распространения импульса также снижается в тех областях, которые возбуждаются позже. Более того, в боковой стенке ЛЖ нарушаются соотношения в скорости проведения импульса между эндокардом и эпикардом [29].

Таким образом, рассматривая различные патофизиологические процессы при диссинхронии возникает интересный эффект, что патологические изменения в электромеханическом возбуждении приводят к появлению механоэлектрической обратной связи [29].

Изменения показателей гемодинамики на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии

Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на изменение показателей гемодинамики было изучено во многих крупных рандомизированных исследованиях.

Так, например, исследование CARE-HF (2005) четко продемонстрировало различные изменения гемодинамики у пациентов на фоне проведения сердечной ресинхронизирующей терапии [31]. Данное исследование включало пациентов с ХСН III/IVФК по NYHA, которым требовалась симптоматическая терапия петлевыми диуретиками в течение последних шести недель. Причем до этого данные пациенты получали «оптимально скорректированную лекарственную терапию». По данным ЭхоКГ, необходимо наличие систолической дисфункции левого желудочка (фракция выброса $\leq 35\%$) и дилатации левого желудочка. С расширенным комплексом QRS на ЭКГ (≥ 120 мс). Всем пациентам критерии диссинхронии подтверждались данными эхокардиографии, (если QRS 120–149 мс): величина задержки предизгнания из аорты > 140 мс; межжелудочковой механической задержки > 40 мс с наличием задержки активации заднее – боковой стенки левого желудочка. Исключались пациенты с фибрилляцией предсердий,

с необходимостью постоянной кардиостимуляции. Основные гемодинамические изменения отмечались спустя 18 месяцев после имплантации СРТ. По сравнению с пациентами контрольной группы, пациенты из группы имели: меньшую межжелудочковую механическую задержку ($p < 0,0001$), увеличение фракции выброса левого желудочка (на 7%) ($p < 0,0001$), снижение степени митральной регургитации ($p = 0,003$), уменьшение размеров полостей сердца, включая уменьшение конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка ($p < 0,0001$). На фоне данных изменений происходило повышение систолического артериального давления, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$), регрессировали явления ХСН, что подтверждалось снижением уровня NT-pro-BNP по сравнению с исходным ($p = 0,0016$).

Данная перестройка гемодинамики у пациентов сопровождалась такими клиническими изменениями, как улучшение качества жизни, снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН, увеличением продолжительности жизни, снижением смертности от ХСН и общей смертности по сравнению с пациентами контрольной группы [31].

Анатомические особенности строения правого и левого желудочков обуславливают их различные механические и насосные свойства. Так, в норме при рассмотрении механики движения ПЖ отмечено более выраженное сокращение его продольных волокон (более высокие скорости по данным тканевой доплерографии), по сравнению с левым, но циркуляторные сокращения более ограничены. По всей видимости это обусловлено особым геометрическим строением правого желудочка и расположением его волокон [30].

Однако в большинстве исследований, посвященных проблеме СРТ, изучали влияние на изменение показателей гемодинамики большого круга кровообращения, но достаточно мало работ, изучающих параметры малого круга.

В частности, широко известно, что вторичная легочная гипертензия является маркером плохого прогноза при развитии сердечной недостаточности. Вследствие чего в процессе лечения ХСН важной целью, помимо улучшения насосной функции сердца и клинического улучшения качества жизни пациентов, остается снижение степени легочной гипертензии (для улучшения дальнейшего прогноза протекания заболевания). Ввиду того, что в настоящее время ресинхронизирующая терапия является одним из основных методов лечения резистентных форм ХСН, актуальным остается вопрос о ее влиянии на динамику уровня давления в легочной артерии. В немногочисленных исследованиях было показано, что СРТ снижает давление заклинивания в легочных капиллярах, что приводит к уменьшению вторичной легочной гипертензии [32].

Также было показано, что улучшение клинического состояния пациентов на фоне ресинхронизирующей терапии и, в частности, таких показателей как смертность от всех причин и частота повторных госпитализаций с ХСН, имеют взаимосвязь со степенью легочной гипертензии. Например, группа пациентов с достоверным снижением систолического давления в легочной артерии в послеоперационном периоде имела снижение смертности и частоты госпитализаций. В результате чего ряд авторов предложил считать снижение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) положительным независимым прогностическим маркером [33].

В ряде работ было отмечено наличие положительной корреляции между снижением степени легочной гипертензии и индекса ночного апноэ центрального генеза у пациентов после имплантации СРТ- системы [34].

При изучении влияния СРТ на систолическую функцию правого желудочка установлено, что данный вид лечения не имеет немедленного эффекта на данный параметр и улучшается при длительном наблюдении (лишь в незначительной степени). Пациенты с исходно сниженной фракцией выброса правого желудочка реже отвечают на ресинхронизирующую терапию, вследствие чего оценка степени систолической дисфункции правого желудочка может играть значимую роль при отборе пациентов для имплантации данных устройств. Вероятно, может существовать зависимость исходной величины фракции выброса правого желудочка и степенью ответа пациента на СРТ (группы суперреспондеров, респондеров и нонреспондеров) [35].

Несмотря на представленные данные, работ, посвященных изучению влияния СРТ на изменение показателей гемодинамики малого круга кровообращения, недостаточно, что требует проведения дополнительных исследований.

Таким образом, сердечная ресинхронизирующая терапия является современной эффективной методикой в лечении пациентов с ХСН, которая воздействует непосредственно на патогенетическую составляющую сердечной недостаточности — диссинхронию. Многие показатели сердечной диссинхронии, несмотря на их высокую научную значимость, могут представлять большой интерес и в практическом плане. Использование данных параметров может дать представление о нарушениях в сердце каждого конкретного пациента. Определение выраженности диссинхронии может помочь предугадать прогноз пациента с ХСН. Различные показатели диссинхронии описывают достаточно много функциональных свойств работы сердца и могут быть весьма информативными при оценке эффективности лечения сердечной недостаточности.

Тем не менее, в настоящее время до конца не разработаны универсальные критерии оценки различных видов

диссинхронии. Продолжается поиск наиболее оптимальных параметров при отборе пациентов для СРТ и дальнейшей клинической оценки течения ХСН. Необ-

ходимо продолжить изучение параметров диссинхронии и изменений показателей гемодинамики с целью оптимизации ведения и лечения пациентов с ХСН.

Литература

- Paul W.X. Foley, Francisco Leyva and Michael P. Frenneaux. What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? *Europace* (2009) 11 (suppl 5): v58-v65.
- States Robert J.B Goldberg. Epidemiology of Decompensated Heart Failure in a Single Community in the Northeastern. *United American J. Cardiology* 2009; 104: 377–82.
- Thomas S., Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly. *Clin. Geriatr. Med.* 2007; 23:1–10.
- St. John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT et al.; for the Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985–90.
- Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003;108:2596–603.
- Cheng S, Vasan RS. Advances in the epidemiology of heart failure and left ventricular remodeling. *Circulation*. 2011; 124:516–9.
- Kuznetsov G.E. Clinico-morphological parallels of left ventricular remodeling in chronic heart failure. *Cardiology*. 2003;43 (12):19–22. Russian (Кузнецов Г.Е. Клинико-морфологические параллели ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2003;43 (12):19–22).
- Cazeau S, Ritter P, Bachdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:1974
- Daubert JC, Ritter P, Le Breton H. et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21:239–45.
- Marc Strik, MD; Sylvain Ploux, MD; Kevin Vernoooy, MD, et al. Cardiac Resynchronization Therapy. Refocus on the Electrical Substrate *Circ J* 2011; 75: 1297–1304.
- Revishvili, A. Sh., Neminushij, N.M. Cardiac resynchronization therapy for treatment of chronic heart failure. *Vestnik arrhythmologii* 2007; 48: 47–57. Russian (Ревивили, А.Ш., Неминуший, Н.М. Сердечная ресинхронизирующая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности. *Вестник аритмологии*. Номера и рубрики ВА-Н48 от 18/09/2007, стр. 47–57).
- Indications for CRT. In: Clinical guidelines Russian Scientific Society of Clinical Electrophysiology, pacing and arrhythmology in clinical electrophysiology studies, for catheter ablation and implantation of antiarrhythmic devices. – Moscow, 2011, pp.121–125. Russian (Показания к СРТ. В кн: Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. – Москва, 2011.с. 121–125).
- Knappe D, Pouleur AC, Shah AM, et al. Dyssynchrony, contractile function, and response to cardiac resynchronization therapy. *Circ Heart Fail*. 2011; 4:433–40.
- 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: 1834–40.
- Marc Strik, Sylvain Ploux, Kevin Vernoooy, et al. Cardiac Resynchronization Therapy. Refocus on the Electrical Substrate. *Circ J* 2011; 75: 1297–1304.
- Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace*. (2009) 11 (suppl 5): v10–14.
- Elizari MV, Acunzo RS, Ferreiro M. Hemiblocks revisited. *Circulation*. 2007;115:1154–63.
- Verbeek XA, Vernoooy K, Peschar M. et al. Intra-ventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 558–567.
- Rodriguez LM, Timmermans C, Nabar A, et al. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 135–141.
- Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation* 2004; 109: 1133–1139
- Bilchick KC, Kamath S, Di Marco JP, et al. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in medicare patients. *Circulation* 2010; 122: 2022–2230.
- Vernoooy K, Cornelussen RNM, Verbeek XAAM, et al. Cardiac resynchronization therapy restores dyssynchronopathy in canine LBBB hearts. *Eur. Heart J* 2007; 28:2148–2155.
- Ashikaga H, Coppola B, Hopfenfeld B, et al. Transmural dispersion of myofiber mechanics. Implications for electrical heterogeneity in vivo. *J. Am. Coll. Cardiol* 2007; 49:909–916.
- Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, et al. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J. Am. Coll. Cardiol* 1999;33:1735–1742.
- Vernoooy K, Verbeek XAAM, Peschar M, et al. Left bundle branch block induces ventricular remodeling and functional septal hypoperfusion. *Eur. Heart J* 2005; 26: 91–98
- Prinzen FW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *PACE* 2002;25:484–498
- Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW et al. Effects of single- and biventricular pacing on temporal and spatial dynamics of ventricular contraction. *Am. J. Physiol* 2002;282: H372–H379.
- Van Oosterhout MFM, Prinzen FW, Arts T, et al. Asynchronous electrical activation induces inhomogeneous hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998;98:588–595
- Spragg DD, Akar FG, Helm RH, et al. Abnormal conduction and repolarization in late-activated myocardium of dyssynchronously contracting hearts. *Cardiovasc. Res* 2005;67:77–86
- Jeyaraj D, Wilson LD, Zhong J, et al. Mechano-electrical feedback as novel mechanism of cardiac electrical remodeling. *Circulation* 2007;115:3145–3155.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352: 1539–49.
- Healey JS, Davies RA, Tang AS. Improvement of apparently fixed pulmonary hypertension with cardiac resynchronization therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 650–2.
- Shalaby A, Voigt A, El-Saed A, et al. Usefulness of pulmonary artery pressure by echocardiography to predict outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy heart failure. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 238–41.
- Yiu KH, Lee KL, Lau CP, et al. Alleviation of pulmonary hypertension by cardiac resynchronization therapy is associated with improvement in central sleep apnea. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008; 31: 1522–7.
- Burri H, Domenichini G, Sunthorn H. Right ventricular systolic function and cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2010; 12:389–94.

Cardiac resynchronisation therapy: selected pathophysiological aspects of dyssynchrony and hemodynamic disturbances

Kiyutina M.V.^{1,3}, Gordeev I.G.¹, Samoylenko I.V.², Samoylenko V.I.²

Management of chronic heart failure (CHF) remains one of the most important problems in modern cardiology. Despite the recent pharmacotherapy successes, substantial numbers of CHF patients remain resistant to pharmaceutical treatment. Over the last decade, a new CHF management method, based on cardiostimulation technologies, has become widely used. The implantation of three-chamber cardiac pacemakers provides an opportunity to perform cardiac resynchronisation therapy. This method targets dyssynchrony of myocardial excitation, as a pathogenetic component of CHF. This review describes the main components of dyssynchrony pathogenesis and pathophysiological mechanisms of its correction via biventricular stimulation.

Russ J Cardiol 2012, 2 (94): 79–84

Key words: Chronic heart failure, cardiac resynchronisation therapy, dyssynchrony.

N.I. Pirogov Russian Medical University, Therapy Faculty, Hospital Therapy Department No. 1¹, Moscow; City Clinical Hospital No. 4, Cardiosurgery Department², Moscow; O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15³, Moscow, Russia.